



**Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica**

**REACCIONES ASIMÉTRICAS DE AZA-HENRY
CON N-SULFINILIMINAS Y
PROCESOS ORGANOCATALIZADOS POR
ALCALOIDES CINCHONA.**

Memoria que presenta
Jesús López Cantarero
para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas

Madrid, 2009

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección de la Dra. M^a Belén Cid de la Plata y el Dr. José Luis García Ruano, Profesora y Catedrático de dicha universidad, respectivamente.

La financiación ha provenido del grupo de investigación del Profesor José Luis García Ruano.

El contenido de esta Tesis Doctoral consta de dos partes bien diferenciadas. En la Parte I se desarrollan reacciones de aza-Henry en donde la inducción de la quiralidad es ejercida por el grupo sulfinilo, mientras que la Parte II se ocupa del desarrollo de procesos mediante el empleo de organocatalizadores. Dada la diferente naturaleza de los dos temas desarrollados, cuyo único nexo es el desarrollo de procesos asimétricos, ambos serán descritos separadamente.

La bibliografía de esta Memoria es independiente para cada uno de los capítulos en los que se divide. Las citas bibliográficas se podrán encontrar al pie de página y recopiladas al final de cada capítulo.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

En esta Memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en *Guidelines for Authors (The Journal of Organic Chemistry Standard Abbreviations and Acronyms)*. También se han utilizado los siguientes:

Bibl.	bibliografía
c	cuartete
Disolv.	disolvente
e.d.	exceso diastereomérico
e.e.	exceso enantiomérico
r.d.	relación diastereomérica
EM	espectrometría de masas
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
IE	impacto electrónico
May	mayoritario
Ment	mentilo
Min	minoritario
P.f:	punto de fusión
OMP	<i>o</i> -metoxifenil
PMB	<i>p</i> -metoxibencil
PMP	<i>p</i> -metoxifenil
Py	piridina
q	quintuplete
Rdto.	rendimiento
RMN	resonancia magnética nuclear
s.i.	Sustrato inicial o de partida

sp	septuplete
sx	sextuplete
t	tiempo
T _a	temperatura
t.a.	temperatura
Tol/ <i>p</i> -Tol	<i>p</i> -tolilo

REACCIONES ASIMÉTRICAS DE AZA-HENRY CON *N*-SULFINILIMINAS Y PROCESOS ORGANOCATALIZADOS POR ALCALOIDES CINCHONA.

Prefacio

i

PARTE I. REACCIONES ASIMÉTRICAS DE AZA-HENRY CON *N*-SULFINILIMINAS

Capítulo 1. Introducción y objetivos	1
1.1. El grupo sulfinilo como auxiliar quiral	7
1.2. <i>N</i> -sulfiniliminas en síntesis asimétrica	10
1.3. Bibliografía	14
Capítulo 2. Resultados	21
2.1. Trabajos anteriores y posteriores de la reacción de aza-Henry	23
2.2. Resultados	33
2.2.1. Reacción de aza-Henry con nitrometano	33
2.2.2. Reacción de aza-Henry con nitroetano	42
2.2.3. Propuesta Mecanística	48
2.2.4. Transformaciones sencillas	51
2.3. Conclusiones	55
2.4. Bibliografía	57
Capítulo 3. Aplicación de la metodología a la síntesis del Tamiflu	62
3.1. Antecedentes: otras síntesis del tamiflu	64
3.2. Resultados	86
3.3. Conclusiones	98
3.4. Bibliografía	99
Capítulo 4. Parte Experimental	103
4.1. Materiales y métodos	104
4.2. Métodos generales para la síntesis de β -nitroaminas	106
4.2.1. β -nitroaminas obtenidas con nitrometano	109
4.2.2. β -nitroaminas obtenidas con nitroetano	121

4.3. Procedimiento general para la oxidación de <i>p</i> -tolisulfinilaminas a <i>p</i> -tolilsulfonilaminas	129
4.4. Método general para la síntesis de <i>N</i> -sulfonil- α -aminometilcetonas	132
4.5. Procedimiento general para la síntesis de β -hidroxilaminas	134
4.6. Productos sintetizados en la síntesis del Tamiflu	137
4.7. Bibliografía	146

PARTE II. REACCIONES CATALÍTICAS

Capítulo 1. Los alcaloides cinchona en organocatálisis	148
1.1. Desarrollo histórico	152
1.2. Tipos de activación	163
1.3. Características estructurales de los alcaloides cinchona	185
1.4. Bibliografía	190
Capítulo 2. Hidroxiaminación de cianoésteres α-sustituídos	197
2.1. Introducción y objetivos	198
2.2. Trabajos anteriores y posteriores	202
2.3. Resultados	214
2.4. Conclusiones	234
2.5. Bibliografía	236
Capítulo 3. Adición de Michael de cianosulfonas α-sustituídas	242
3.1. Introducción y objetivos	243
3.2. Antecedentes	248
3.3. Resultados	252
3.4. Conclusiones	264
3.5. Bibliografía	265

Capítulo 4. Parte Experimental	270
4.1. Materiales y métodos	271
4.2. Reacciones de hidroxiaminación	273
4.3. Determinación de la configuración absoluta	278
4.4. Síntesis del catalizador	279
4.5. Método general para la obtención de <i>N</i> -sulfonilbenzotriazoles	280
4.6. Método general para la preparación de α -aril- α -cianosulfonas	283
4.7. Método general para la adición de Michael	290
4.8. Oxidación de Baeyer-Villiger	304
4.9. Determinación de la configuración absoluta	305
4.10. Bibliografía	306

Prefacio

La *quiralidad* es una propiedad fundamental de muchos objetos tridimensionales. En 1848, Louis Pasteur reconoció la actividad óptica de los tartratos como una manifestación de la quiralidad molecular, conectando de esta forma el enantiomorfismo a escala macroscópica con el enantiomorfismo a escala molecular.



Sin embargo, mucho antes de definirse como tal, esta propiedad inquietaba incluso a Immanuel Kant, que en el año 1768 escribía lo siguiente:

“¿Qué puede haber más similar a mi mano o mi oreja, y más equitativo a ello en todas sus partes, que su imagen en el espejo? Pues aún así, la mano reflejada en el espejo no puede ocupar el lugar de la original; pues si la original era una mano derecha, la mano en el espejo es una izquierda, y la imagen de la oreja derecha es una izquierda, las cuáles nunca podrán ocupar el lugar de la original”.

Por definición, un objeto es quiral si no puede superponerse con su imagen especular, y, en tal caso, hay dos formas posibles del mismo objeto, denominadas *enantiómeros*. La quiralidad tiene una importancia primordial: *“la vida es quiral”*. En la Naturaleza, todas las estructuras de los seres vivos están formadas con moléculas quirales (aminoácidos, azúcares), existiendo, además, sólo una forma enantiomérica de cada una. De esta forma, un compuesto quiral y biológicamente activo, interacciona con su receptor natural de forma asimétrica, por lo que los enantiómeros de un fármaco pueden interaccionar de forma diferente con el receptor, provocando diferentes efectos.

Tras la tragedia de los años 50 en Europa con el fármaco talidomida, quedó claro que la asimetría (quiralidad) jugaba un papel importante en las ciencias de la vida. Así, la

industria farmacéutica incrementó su interés en la obtención de moléculas ópticamente puras.

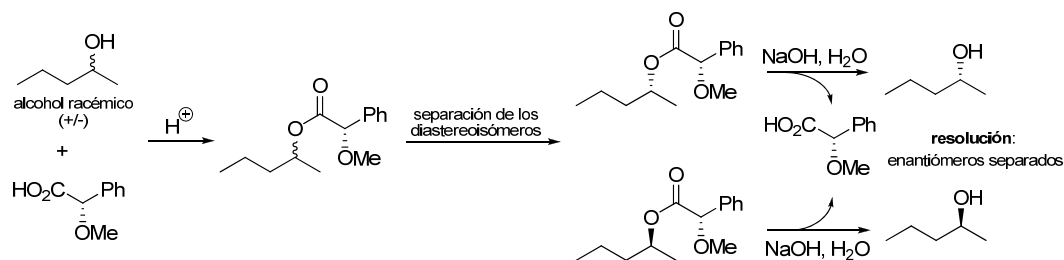
En este sentido, existen básicamente dos métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

Obtención de compuestos ópticamente puros

- a) Resolución de racémicos
- b) Síntesis asimétrica
 - b.1. "Quiral pool"
 - b.2. Inducción asimétrica
 - b.2.1. Auxiliares quirales
 - b.2.2. Catálisis asimétrica
 - i. biocatálisis
 - ii. catálisis metálica
 - iii. organocatálisis

a) El primero, introducido por Pasteur,¹ es la separación de enantiómeros, denominado **resolución de racémicos**, y consiste en la separación de los diastereoisómeros formados por la reacción de la mezcla racémica de un compuesto con otro ópticamente puro (*agente de resolución*, generalmente obtenido de fuentes naturales), y su posterior transformación en los enantiómeros originales (**Esquema 1**). Sin embargo, dado que cualquier racemato contiene únicamente un 50% del enantiómero deseado, el rendimiento máximo está limitado al 50%, lo que supone un enorme derroche. No obstante, a veces es posible convertir el enantiómero opuesto en el deseado mediante una resolución cinética dinámica, lo que mejora el método cuantitativamente.

¹ a) Pasteur, L. *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437. b) Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci.* **1853**, 37, 162. c) Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci.* **1858**, 46, 615.

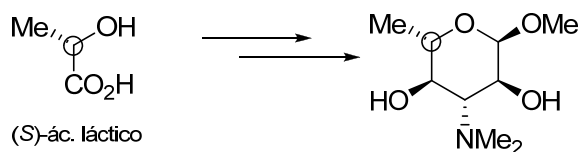


Esquema 1. Estrategia seguida en la resolución de racémicos.

b) El otro método existente se denomina ***síntesis asimétrica***, y consiste en la obtención de productos quirales a partir de sustratos aquirales en entornos quirales. Para ello se siguen dos aproximaciones, 1) la síntesis “quiral pool” y, 2) la inducción asimétrica.

b. 1. Esta estrategia se conoce con el nombre de ***“quiral pool”***, y se basa en encontrar un producto generalmente natural ópticamente puro, barato, accesible y con la información quiral apropiada para que pueda transformarse fácilmente en la molécula objetivo (**Esquema 2**).

Si la estructura de la molécula deseada no es lo bastante similar al compuesto natural elegido, la síntesis puede complicarse en exceso.



Esquema 2. Síntesis de un aminoazúcar empleando la estrategia “quiral pool”.

b. 2. La otra aproximación es la ***inducción asimétrica***, en la que se basan la utilización de auxiliares quirales y la catálisis asimétrica. Pero antes de entrar en detalles, es necesario explicar algunos conceptos básicos.

Dado que los enantiómeros presentan las mismas propiedades físicas y químicas excepto la rotación óptica, en una reacción entre reactivos aquirales se obtendrá la

misma proporción de uno y otro enantiómero. Esto se debe a que los estados de transición también serán enantioméricos, y por tanto, iguales en energía. Para favorecer la formación de un enantiómero frente al otro, es necesario que un estado de transición contenga menos energía que el otro. Esto es posible si uno de los reactivos es quiral o se introduce un catalizador quiral, ya que los estados de transición serán ahora diastereoméricos (químicamente diferentes). Diferentes efectos estereoelectrónicos y/o estéricos provocarán diferencias energéticas mayores o menores en los estados de transición, permitiendo así, la obtención preferencial de un enantiómero frente al otro en determinadas condiciones (**Figura 1**).

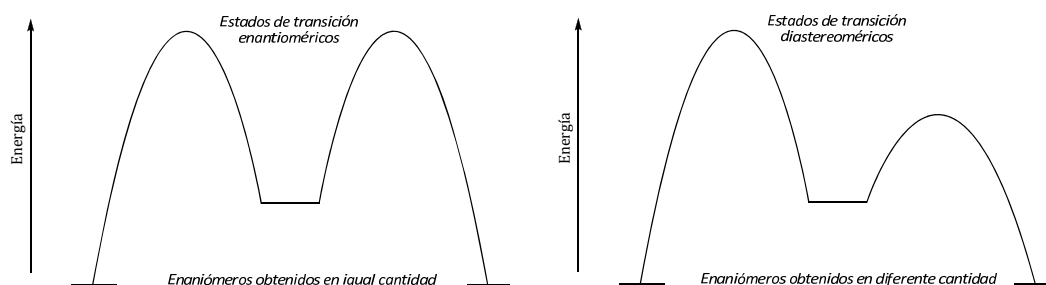
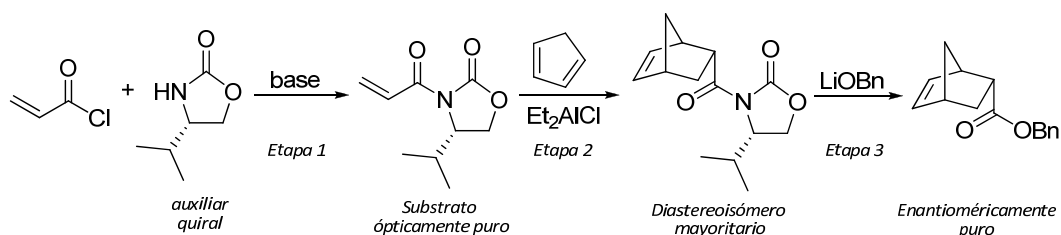


Figura 1. La síntesis asimétrica se sirve de la formación de estados de transición diastereoméricos para la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos.

La estrategia de la inducción asimétrica se basa en estos conceptos y concretamente, en la conversión de estados de transición enantioméricos en diastereoméricos mediante el uso de moléculas enantioméricamente puras. Éstas están presentes durante la reacción, e interaccionan con el estado de transición de tal forma que controlan la formación del nuevo centro estereogénico. Esta molécula ópticamente pura puede ser un reactivo o catalizador (catálisis asimétrica), o puede estar covalentemente unida al sustrato de partida (auxiliar quiral).

b.2.1. El uso de auxiliares quirales para inducir asimetría en una reacción, implica los pasos que se detallan a continuación y se ejemplifican en la secuencia sintética representada en el **Esquema 3**.

1. Anclaje de un compuesto enantioméricamente puro, denominado auxiliar quiral, al sustrato de partida.
2. Realización de la reacción que, debido a la pureza óptica del auxiliar quiral, favorecerá la obtención de un diastereoisómero frente al otro, al tratarse de un proceso que genera estados de transición diastereoméricos.
3. Eliminación del auxiliar quiral, liberándose el producto deseado enantioméricamente puro.



Esquema 3. Ejemplo de síntesis asimétrica estereoselectiva empleando un auxiliar quiral.

Si la reacción no transcurriera con total estereoselectividad (lo que es habitual), los productos diastereoisoméricos podrían separarse por simple cromatografía en columna tras la etapa 2. Así, tras la purificación y posterior etapa 3, se obtendría el producto ópticamente puro, lo que constituye la principal ventaja del método.

La primera parte de la presente Memoria utiliza esta estrategia para la síntesis de moléculas enantioméricamente puras. En concreto, se empleará el grupo sulfínico como inductor quiral en reacciones de aza-Henry diastereoselectivas (Parte I de esta Tesis Doctoral).

b.2.2. El empleo de catalizadores quirales constituye otro modo de inducir asimetría en un proceso o reacción. Sin duda alguna, la catálisis asimétrica presenta ventajas potencialmente significativas sobre las estrategias anteriormente comentadas, ya que, cada molécula de catalizador quiral puede generar muchas moléculas de producto quiral, gracias a su capacidad de regeneración.

El modo en que la catálisis asimétrica induce la quiralidad es semejante al resto de métodos. En el estado de transición, el catalizador interacciona con el sustrato formando una especie de “*bolsillo quiral*” (parecido a como lo hacen las enzimas), de tal forma que una de las caras del electrófilo o nucleófilo queda bloqueada, favoreciendo así la formación de un enantiómero frente al otro.

La *principal ventaja* de la catálisis asimétrica es económica, y subyace en las pequeñas cantidades de catalizador precisadas para la obtención de productos quirales. La purificación de los enantiómeros se complica si las reacciones no son totalmente estereoselectivas, siendo éste el principal inconveniente. Otro aspecto negativo es la generalidad de los catalizadores, ya que, en muchas ocasiones la eficacia del catalizador depende de diversos factores. No obstante, este último inconveniente va poco a poco resolviéndose con el desarrollo de catalizadores cada vez más polivalentes.

Dependiendo de la naturaleza del catalizador empleado existen tres tipos de catálisis asimétrica: i) biocatálisis, ii) catálisis metálica y iii) organocatálisis.

i. Si tenemos en cuenta la eficacia con la que las enzimas generan compuestos ópticamente puros, la *biocatálisis* es sin ninguna duda el método más seguro y sencillo. Sin embargo, su alta especificidad resulta un enorme inconveniente, ya que colisiona con la esencia misma de la química orgánica sintética, la *generalidad* y la *versatilidad*.

ii. En los años 70 tuvo lugar un avance importante en el campo de la síntesis orgánica. William Knowles y sus colaboradores en Monsanto demostraron que complejos de rodio con ligandos quirales de fosfina eran capaces de catalizar la adición enantioselectiva de H_2 por una de las caras de un sustrato olefínico proquiral, generando un centro quiral C–H con elevada enantioselectividad. Este proceso, además de ser empleado en otros procesos comerciales o en síntesis académica para generar compuestos enantioméricamente enriquecidos, se comercializó rápidamente para producir el fármaco contra el Parkinson L-dopa.

Por tanto, el hecho de que ciertos metales unidos a ligandos quirales puedan dirigir el curso estereoquímico de determinadas reacciones ha supuesto una revolución en síntesis orgánica, y así fue reconocido con el premio Nobel en química en 2001: W. Knowles y R. Noyori por sus trabajos en la hidrogenación asimétrica, y K. B. Sharpless, por sus trabajos en la oxidación catalítica asimétrica (**Figura 2**).

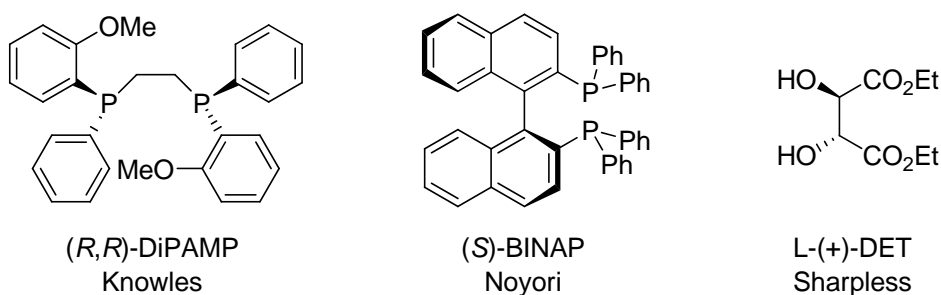


Figura 2. Ligandos empleados en procesos industriales para la síntesis de determinados compuestos.

iii. A partir del año 2000, la organocatálisis surgió como una estrategia sintética nueva y complementaria a la catálisis metálica. Así, la catálisis por medio de moléculas orgánicas quirales de tamaño pequeño (organocatálisis), ha acelerado el desarrollo de métodos nuevos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Su simplicidad operacional, su baja toxicidad, así como su elevada disponibilidad en cuanto a catalizadores se refiere, hacen de ella un método muy atractivo para la síntesis de estructuras de elevada complejidad. Por esta razón, los aspectos generales de esta metodología se detallarán más detenidamente en el Capítulo 1 de la Parte II de esta Tesis Doctoral).

La segunda parte de esta Tesis Doctoral se enmarca en esta área. Concretamente, se utiliza para la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos en reacciones de aminohidroxilación de cianoésteres, y en adiciones de Michael de cianosulfonas sobre cetonas α,β -insaturadas.

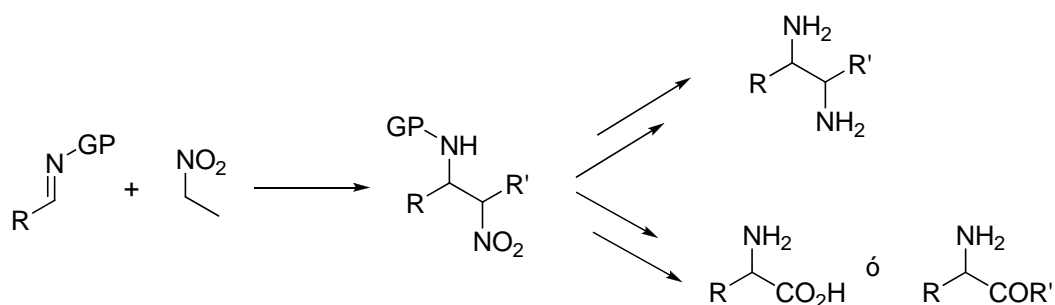
PARTE I

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El desarrollo de procesos capaces de generar enlaces C-C que impliquen la formación de nuevos centros estereogénicos con alta diastereo- y enantioselectividad en una única etapa, abren nuevos caminos hacia la obtención de compuestos ópticamente activos.

En este sentido, la reacción conocida como aza-Henry (o nitro-Mannich), consistente en la adición nucleofílica de nitroalcanos sobre el enlace C=N de una imina, es un proceso capaz de generar hasta dos centros estereogénicos contiguos portadores de funciones nitrogenadas. De este modo, esta reacción permite obtener una variedad de unidades estructurales quirales básicas, tales como diaminas vecinales por reducción del grupo nitro,¹ así como compuestos α -amino carbonílicos mediante la reacción de Nef² (**Esquema 1.1**).



Esquema 1.1. Reacción aza-Henry y posibles transformaciones.

El motivo estructural de 1,2-diamina se encuentra presente en un gran número de productos naturales con propiedades biológicas y terapéuticas. También en auxiliares y ligandos quirales usados en síntesis y catálisis asimétrica,³ que han proporcionado excelentes resultados. En la **Figura 1.1** se recogen algunos ejemplos como la biotina o vitamina H (**I**), que es un cofactor esencial para las reacciones catalizadas por

¹ Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; K Pennell, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9932.

² Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017.

³ Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580.

carboxilasas.⁴ Las aplicaciones en química médica son enormes,⁵ así podemos encontrar antidepresivos,⁶ analgésicos, anti-psicóticos, o antitumorales tan concidos como el 1,2-diaminoplatino **II**⁷. Otro ejemplo de estas características lo constituye el (-)-Oseltamivir fosfato, más conocido por su nombre comercial como tamiflu (**III**), medicamento empleado contra la gripe aviar H5N1 que como se verá más adelante será objeto de nuestra investigación.

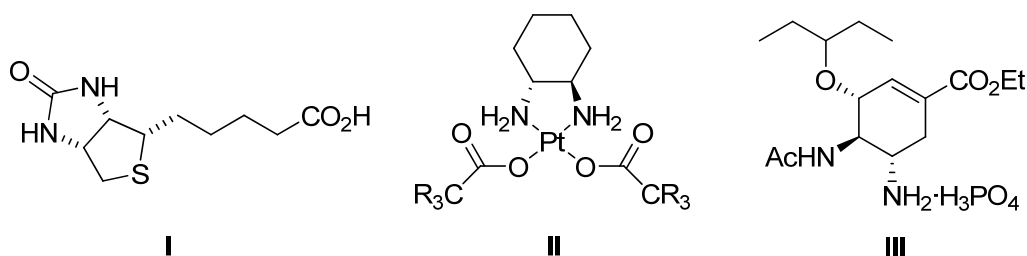


Figura 1.1. Productos naturales y agentes medicinales portadores de 1,2-diaminas.

En la **Figura 1.2** se recogen algunos de los ejemplos más representativos de 1,2-diaminas usadas como auxiliares y ligandos quirales. Quizás, el ejemplo más conocido de auxiliar quiral sea la diazoborolidinona de Corey (**IV**, **Figura 1.2**),⁸ que en reacciones aldólicas,⁹ de Darzens¹⁰ o transposiciones Claisen-Ireland,¹¹ entre otras, ha mostrado excelentes enantio- y diastereoselectividades.

⁴ a) Marquet, A. *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1249. b) Eisenberg M. A., in *Escherichia coli and Salmonella typhimurium*, Vol 1 (Ed.: F. C. Neidhardt), American Society for Microbiology, Wasington DC, **1987**, pp 544.

⁵ Michalson, E. T.; Szmuszkovicz, J. *Prog. Drug. Res.* **1989**, 33, 135.

⁶ Szmuszkovicz, J.; Von Voigtlander, P. F.; Kane, M. P. *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1230.

⁷ Reedijk, J. *Chem. Commun.* **1996**, 801.

⁸ Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1209.

⁹ Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4976.

¹⁰ Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2857.

¹¹ Corey, E. J.; Lee, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4026.

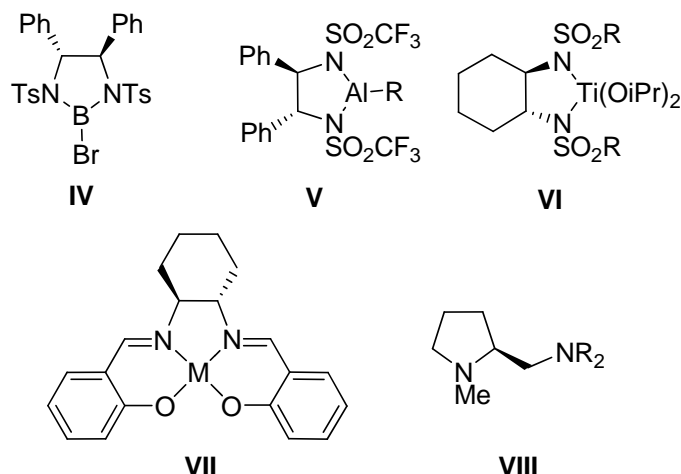


Figura 1.2. Ejemplos de diaminas vecinales como auxiliares y ligando quirales.

En el campo de la catálisis asimétrica, los ligandos portadores de diaminas vecinales presentan muchas y diversas aplicaciones. Podemos encontrar ejemplos de ácidos de Lewis (**V** y **VI**) o ligandos tipo base de Schiff (**VII**) empleados en distintos tipos de reacciones como la alquilación de aldehídos,¹² reacciones aldólicas,¹³ adiciones conjugadas de organometálicos a carbonilos α,β -insaturados¹⁴ o reacciones de Diels-Alder.¹⁵ Otros ligandos más sencillos como **VIII** se han utilizado con éxito en la protonación enantioselectiva de enolatos.¹⁶

¹² a) Jiang, Y.; Gong, L.; Fena, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14327, y las referencias citadas aquí. b) Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; Mobley, T. A.; Reddy, C. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1496, y las referencias citadas aquí. c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691, y las referencias citadas aquí.

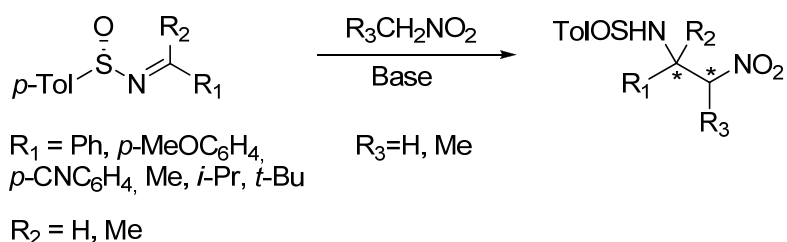
¹³ Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fuishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.

¹⁴ Rossiter, B. E.; Eguchi, M.; Miao, G.; Swingle, N. M.; Hernández, A. E.; Vickers, D.; Fluckiger, E.; Patterson, R. G.; Reddy, K. V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965, y las referencias citadas aquí.

¹⁵ Evans, D. A.; Lectka, T.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027, y las referencias citadas aquí.

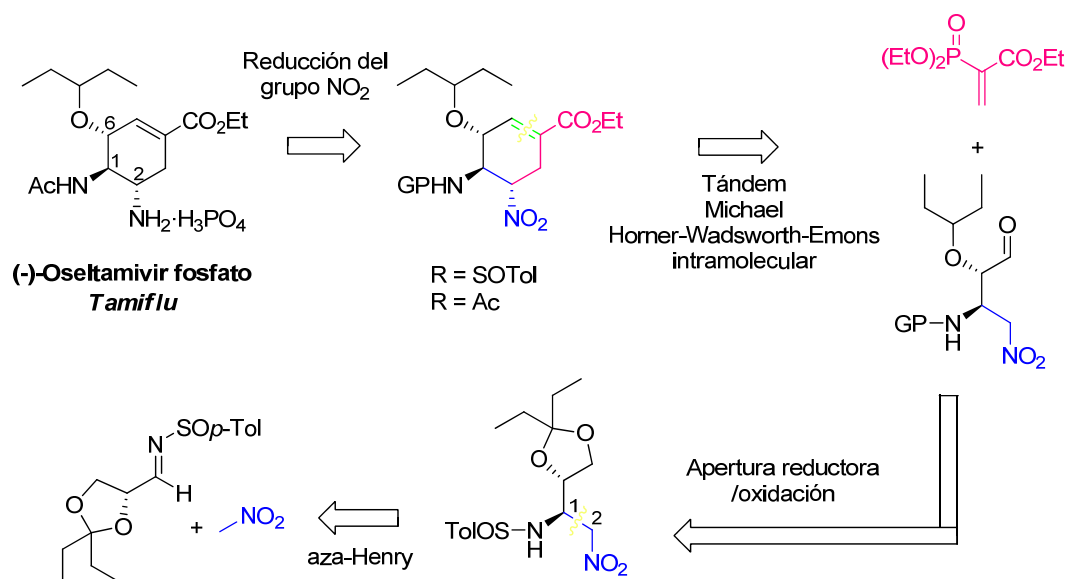
¹⁶ Vedejs, E.; Lee, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 891.

Teniendo en cuenta la importancia del motivo estructural 1,2-diamina, y, como veremos a continuación, la “necesidad de métodos eficaces” para su preparación en forma enantioméricamente pura, nos propusimos desarrollar una metodología general que permitiera la obtención de nitroaminas enantioméricamente puras para una gran variedad de sustratos de un modo sencillo y eficaz, utilizando *N*-sulfiniliminas como sustratos de partida en reacciones de aza-Henry (**Esquema 1.2**).



Esquema 1.2. Primer objetivo de la Parte I de la presente Memoria.

Como segundo objetivo nos planteamos aplicar la metodología desarrollada a la preparación de diaminas de interés. En concreto, elegimos el controvertido fármaco contra la gripe aviar, Tamiflu. Para su preparación se seguirá la estrategia representada en el siguiente esquema que utiliza como etapas clave la reacción de aza-Henry y la de Michael y Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular en un proceso one-pot (**Esquema 1.3**).



Esquema 1.3. Segundo objetivo de la Parte I de la Memoria.

Dado que usaremos el grupo sulfinilo como inductor quiral, hemos considerado oportuno comentar brevemente algunas de sus generalidades, así como algunas de las características y utilidades de las *N*-sulfiniliminas.

1.1. El grupo sulfinilo como auxiliar quiral

El interés que el grupo sulfinilo¹⁷ ha suscitado en las dos últimas décadas en síntesis orgánica se debe a su capacidad para promover transformaciones asimétricas actuando como inductor quiral.¹⁸ De hecho, el sulfóxido se ha consolidado como uno de los controladores quirales más eficaces y versátiles en la formación de enlaces C–C y C–X, constituyendo el eje principal de investigación en nuestro grupo durante los últimos 20 años.

Tres son los factores principales que constituyen la base del éxito y efectividad del grupo sulfinilo como controlador de la quiralidad: a) su elevada estabilidad configuracional¹⁹, b) su eficiencia como transmisor de la quiralidad, y c) su accesibilidad en ambas formas enantioméricas.

a) En general, la estereomutación térmica de los sulfóxidos se da a una velocidad considerable únicamente cuando se alcanzan temperaturas cercanas a 200 °C.

b) Las notables diferencias estéricas y electrónicas de los cuatro sustituyentes unidos al azufre sulfinílico (el oxígeno, el par de electrones y los dos restos carbonados R¹ y R²) proporcionan un entorno quiral bien definido alrededor del átomo

de azufre.²⁰ Además, la polarización del enlace S–O, con una carga positiva en el azufre, posibilita que ambos átomos se coordinen a ácidos de Lewis y a metales de transición. Esto conlleva la formación de geometrías en el

¹⁷ a) Prilezheva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367; b) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651; c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559.

¹⁸ Dado que no es posible recuperar el sulfóxido tras la obtención de los productos ópticamente puros deseados, no puede considerarse a éste un auxiliar quiral, de ahí que lo denominemos inductor quiral. Para una revisión exhaustiva de auxiliares quirales, véase: E. L. Eliel *“Asymmetric Synthesis”*; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc.: London, 1983; vol. 2, pp. 125-155.

¹⁹ a) K. Mislow, J. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319; b) M. Mikołajczyk, J. Drabowicz *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333.

²⁰ a) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 5047. b) Kosugi, H.; Konta, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 211. c) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J.; Rubio, A.; Sánchez, G.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.

estado de transición muy ordenadas, que permiten transferir la información quiral a posiciones contiguas (α , β) o incluso a posiciones más alejadas respecto del sulfóxido.²¹

c) En las últimas dos décadas, la síntesis de sulfóxidos quirales no racémicos con elevada pureza enantiomérica ha sido objeto de un interés constante.²² En este sentido, a principios de los 90 se dio un avance considerable con la aparición de nuevos métodos para su obtención. Éstos permitían acceder a un gran número de sulfóxidos con diferentes características estéricas y electrónicas, y lo que es más importante si cabe, en ambas formas enantioméricas.

Hay que mencionar que el sulfóxido no puede considerarse estrictamente como un auxiliar quiral, ya que no es posible recuperarlo una vez producida la inducción. No obstante, cabe destacar que existen numerosos métodos de contrastada eficacia para introducir el grupo sulfinilo en una molécula orgánica²³. Así mismo, su eliminación puede llevarse a cabo de formas distintas, pudiendo aprovecharse su versatilidad química para conseguir reacciones en que su eliminación transcurra con la formación de otros grupos

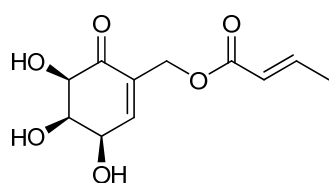
²¹ a) Solladié, G.; Collobert, F.; Sonny, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1227. b) García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Catalán, S.; Marcos, V.; Monteagudo, S.; Parra, A.; del Pozo, C.; Fustero, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941. c) García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Aleman, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6836. d) Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151. e) García Ruano, J. L.; Fernandez-Ibanez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodriguez-Fernandez, M. M. *Tetrahedron* 2006, *62*, 1245. f) García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048.

²² a) Solladié, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, Capítulo 3, p 148. b) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961. c) Khiar, N.; Fernández, I.; Alcudia, A.; Alcudia, F. In *Advances in Sulfur Chemistry 2*; Rayner, C. M., Ed.; JAI Press Inc.: Stamford, CT, 2000; Capítulo 3, p 57.

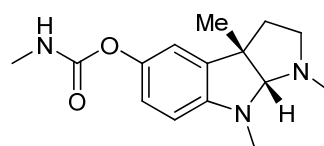
²³ a) Andersen, K. K. *"The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides"*; Eds. S. Patai, Z. Rapoport, C. J. M. Stirling, John Wiley & Sons: New York, 1988, Capítulo. 3, pp. 55. b) Fernández, I.; Khiar, N.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789. c) Solladié, G.; Carreño, M. C. *"Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects"*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995, vol. 95, pp. 1717-1760. d) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. e) Capozzi, M.; Annunziata, M.; Cardenichio, C.; Naso, F.; Spina, G.; Tortorella P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5933. f) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Aranda, M.; Zarzuelo M. *Org. Lett.* **2003**, *4*, 75.

funcionales²⁴. En nuestro caso, el grupo sulfinilo se introduce utilizando sulfonato de mentilo, lo que convierte al mentol en el auxiliar quiral.

Este conjunto de características han propiciado que actualmente existan un número considerable de revisiones bibliográficas dedicadas a la utilización de sulfóxidos en multitud de reacciones asimétricas. Éstas incluyen formación de enlaces C–C,²⁵ reducción de carbonilo,²⁶ reacciones de Diels-Alder²⁷ o adiciones radicálicas.²⁸ Por otra parte, existen trabajos de esta índole dedicados a la utilización del sulfóxido como inductor quiral en la síntesis de moléculas biológicamente activas como las representadas en la **Figura 1.3**.²⁹



Inhibidor de la glioxalasa I



(-)-Fisostigmina
tratamiento del glaucoma

Figura 1.3. Dos ejemplos de moléculas biológicamente activas sintetizadas empleando el sulfinilo como inductor quiral.

²⁴ a) P. Caubère, P. Coutrot "Comprehensive Organic Synthesis"; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, p. 835; b) D. R. Buckle, I. L. Pinto "Comprehensive Organic Synthesis"; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol.7, p. 124; c) M. Kennedy, M. A. McKerver "Comprehensive Organic Synthesis"; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 193; d) R. Brückner "Comprehensive Organic Synthesis"; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, p. 899.

²⁵ a) Solladié, G. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 2, p 157. b) Hua, D. H. In *Advances in Carbanion Chemistry*; Snieckus, V., Ed.; JAI Press: London, 1992; Vol. 1, p 249. c) Hua, D. H. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1996**, 3, 151.

²⁶ Solladié, G.; Carreño, M. C. In *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: New York, 1995; Capítulo 1, p 1.

²⁷ a) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín, L. C.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 925. b) García Ruano, J. L.; Cid, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, 204, 1.

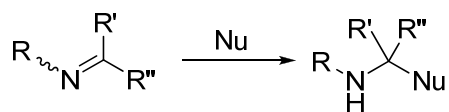
²⁸ a) Toru, T.; Watanabe, Y.; Mase, N.; Tsusaka, M.; Hayakawa, T.; Ueno, Y. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 711. b) Renaud, P. *Chimia* **1997**, 51, 236. c) Renaud, P., Gerster, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2562.

²⁹ a) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. b) Matsuyama, H. *Sulfur Rep.* **1999**, 22, 85.

1.2. N-sulfinilimas en síntesis asimétrica

La importancia que conlleva el desarrollo de métodos que permitan la obtención de aminas quirales con diferentes patrones estructurales resulta incuestionable. Por ejemplo, multitud de fármacos y profármacos con diferentes motivos estructurales presentan en su esqueleto algún grupo amina.

En este sentido, la adición 1,2 de nucleófilos sobre iminas constituye uno de los métodos más versátiles para la síntesis asimétrica de diferentes tipos de aminas (**Esquema 1.4**).³⁰ Esto se debe a que es posible preparar multitud de iminas con diferentes propiedades estructurales y electrónicas, ya que existe un catálogo muy variado de aminas, aldehídos y cetonas comercialmente disponibles. Además, dependiendo del nucleófilo añadido pueden obtenerse diferentes clases de aminas, como aminas α -sustituidas por adición de reactivos organometálicos, β -amino ácidos por adición de enolatos, o α -amino ácidos por adición de equivalentes del anión acilo.



Esquema 1.4. Síntesis directa de diferentes tipos de aminas por adición 1,2 de nucleófilos sobre iminas.

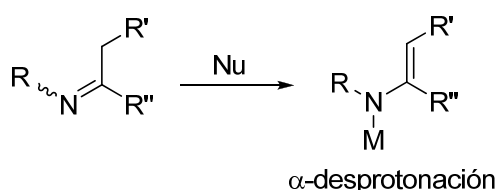
Desafortunadamente, algunos factores pueden comprometer el éxito en la adición de nucleófilos a iminas.

Uno de ellos, lo constituye el *sustituyente en el átomo de nitrógeno*. Dado que la sustitución en éste resulta necesaria para prevenir la oligomerización de las iminas, las propiedades estéricas y electrónicas del sustituyente juegan un papel crítico y, por tanto, deben considerarse en el diseño de la estrategia. Un ejemplo es el hecho de que la mayoría de las iminas *N*-sustituidas son inestables, no almacenables ni manipulables.

³⁰ Algunos reviews: a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1895. c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.

Sin embargo, la modulación de las propiedades electrónicas del sustituyente en el nitrógeno puede conllevar la obtención de compuestos estables.

Otro factor a tener en cuenta es la *acidez del proton en α al carbono imínico*. De esta forma, cuando las iminas reaccionan con nucleófilos básicos se necesitan sustituyentes atractores de electrones en el átomo de nitrógeno para favorecer la adición nucleofílica frente a la α -desprotonación (**Esquema 1.5**).

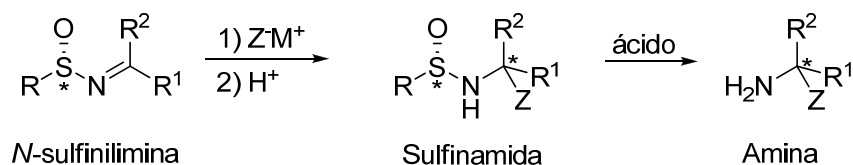


Esquema 1.5. Proceso competitivo a la adición de nucleófilos básicos.

Por tanto, para desarrollar una síntesis asimétrica, sencilla y general de aminas, se necesita un *N*-sustituyente que permita la preparación de iminas estables y que, al mismo tiempo, active a éstas frente a la adición de un amplio rango de nucleófilos. Además, el sustituyente debe ser barato y fácilmente eliminable del producto final.

Teniendo en cuenta estos requisitos, así como la elevada selectividad diastereofacial que el grupo sulfinilo ha inducido en otro tipo de sustratos, no resulta sorprendente que las *N*-sulfiniliminas, en donde el sulfóxido es el grupo unido al átomo de nitrógeno (**Esquema 1.6**), se hayan utilizado para la síntesis asimétrica de compuestos portadores de un grupo amina en su estructura.³¹

³¹ a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003, y referencias citadas aquí. b) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. c) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. d) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 39.



Esquema 1.6. Estrategia para la síntesis de aminas quirales a partir de *N*-sulfiniliminas.

Algunas de las propiedades más relevantes que el grupo sulfinilo confiere a las iminas se recogen a continuación:

✖ Las *N*-sulfiniliminas son compuestos estables, aislables, y se pueden almacenar durante largos periodos de tiempo (dependiendo de la imina).

✖ Dada su naturaleza electrónica (atrayente de electrones), el grupo sulfinilo activa el enlace C=N para la adición de nucleófilos, minimizando reacciones secundarias como la α -desprotonación. Así mismo, este aumento de reactividad, permite disminuir las temperaturas de reacción, aumentando la diastereoselectividad de los procesos.

✖ La elevada estabilidad configuracional del átomo de azufre en el grupo sulfinilo posibilita la adición de enolatos y reactivos organometálicos a sulfiniminas enolizables y no enolizables con altas y predecibles inducciones asimétricas.

✖ Por último, y al contrario que otros activantes del nitrógeno, el grupo sulfinilo puede eliminarse fácilmente de la sulfinamida derivada en condiciones suaves.

Entre todas las *N*-sulfiniliminas sintetizadas, aquellas que presentan un grupo *p*-Tol (desarrolladas por Davis y col.) o un grupo ^tBu (desarrolladas por Ellman y col.) unido al átomo de azufre sulfinílico han sido las más utilizadas (**Figura 1.4**).³¹

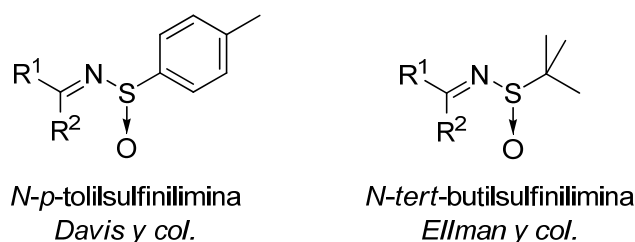


Figura 1.4. Estructura de las *N*-sulfiniliminas más utilizadas en síntesis asimétrica.

De esta forma, se han aplicado en procesos tan variados como la adición de reactivos de Grignard, reacciones de reducción, reacción de Strecker, adición de enolatos, cicloadiciones [1+2] o [3+2], etc. Como muestra de su utilidad, cabe destacar que el desarrollo de estos métodos ha permitido la síntesis de algunos productos naturales y bio-activos como los mostrados en la **Figura 1.5**.³¹

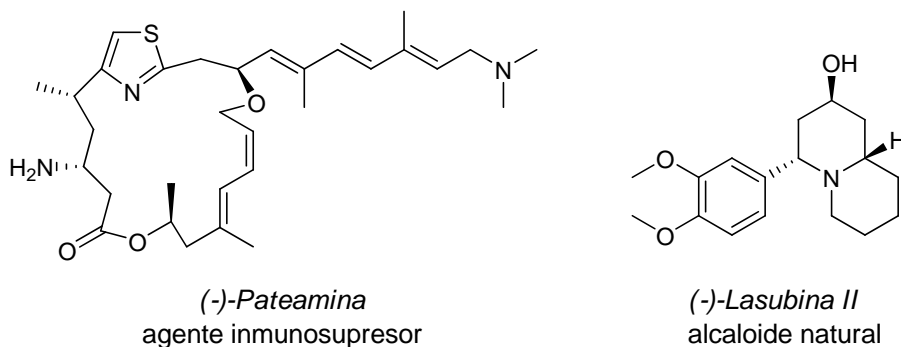


Figura 1.5. Síntesis de productos naturales y agentes terapéuticos empleando *N*-sulfiniliminas como sustratos.

1.3. Bibliografía

1. Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; K Pennell, A. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.
2. Ballini, R.; Petrini, M. *Tetradron* **2004**, *60*, 1017.
3. Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.
4. a) Marquet, A. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1249. b) Eisenberg M. A., in *Escherichia coli and Salmonella typhimurium, Vol 1* (Ed.: F. C. Neidhardt), American Society for Microbiology, Wasington DC, **1987**, pp 544.
5. Michalson, E. T.; Szmuszkovicz, J. *Prog. Drug. Res.* **1989**, *33*, 135.
6. Szmuszkovicz, J.; Von Voigtlander, P. F.; Kane, M. P. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1230.
7. Reedijk, J. *Chem. Commun.* **1996**, 801.
8. Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1209.
9. Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4976.
10. Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2857.
11. Corey, E. J.; Lee, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026.
12. a) Jiang, Y.; Gong, L.; Fena, X.; Hu, W.; Pan, W.; Li, Z.; Mi, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14327, y las referencias citadas aquí. b) Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; Mobley, T. A.; Reddy, C. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1496, y las referencias citadas aquí. c) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691, y las referencias citadas aquí.

13. Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fuishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247.

14. Rossiter, B. E.; Eguchi, M.; Miao, G.; Swingle, N. M.; Hernández, A. E.; Vickers, D.; Fluckiger, E.; Patterson, R. G.; Reddy, K. V. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 965, y las referencias citadas aquí.

15. Evans, D. A.; Lectka, T.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027, y las referencias citadas aquí.

16. Vedejs, E.; Lee, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 891.

17. a) Prilezheva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367; b) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651; c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559.

18. Dado que no es posible recuperar el sulfóxido tras la obtención de los productos ópticamente puros deseados, no puede considerarse a éste un auxiliar quiral, de ahí que lo denominemos inductor quiral. Para una revisión exhaustiva de auxiliares quirales, véase: E. L. Eliel "Asymmetric Synthesis"; Ed. J. Morrison; Academia Press, Inc.: London, 1983; vol. 2, pp. 125-155.

19. a) K. Mislow, J. Siegel *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319; b) M. Mikołajczyk, J. Drabowicz *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 333.

20. a) Solladié, G.; Greck, C.; Demailly, G.; Solladié-Cavallo, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 5047. b) Kosugi, H.; Konta, H.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 211. c) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez, J.; Rubio, A.; Sánchez, G.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120.

21. a) Solladié, G.; Collobert, F.; Sonny, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1227. b) García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Catalán, S.; Marcos, V.; Monteagudo, S.; Parra, A.; del Pozo, C.; Fustero, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941. c) García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Aleman, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6836. d) Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-

Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151. e) García Ruano, J. L.; Fernandez-Ibanez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodriguez-Fernandez, M. M. *Tetrahedron* 2006, *62*, 1245. f) García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Parra, A J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048.

22. a) Solladié, G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, Capítulo 3, p 148. b) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961. c) Khair, N.; Fernández, I.; Alcudia, A.; Alcudia, F. In *Advances in Sulfur Chemistry 2*; Rayner, C. M., Ed.; JAI Press Inc.: Stamford, CT, 2000; Capítulo 3, p 57.

23. a) Andersen, K. K. *"The Chemist of Sulfones and Sulfoxides"*; Eds. S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling, John Wiley & Sons: New York, 1988, Capítulo. 3, pp. 55. b) Fernández, I.; Khair, N.; Alcudia, F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6789. c) Solladié, G.; Carreño, M. C. *"Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects"*; Ed. P. C. B. Page; Academic Press: New York, 1995, vol. 95, pp. 1717-1760. d) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. e) Cappozzi, M.; Annunziata, M.; Cardenicchio, C.; Naso, F.; Spina, G.; Tortorella P. *J. Org. Chem.* **2001**, *60*, 5933. f) García Ruano, J. L.; Alemparte, C.; Aranda, M.; Zarzuelo M. *Org. Lett.* **2003**, *4*, 75.

24. a) P. Caubère, P. Coutrot *"Comprehensive Organic Synthesis"*; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, p. 835; b) D. R. Buckle, I. L. Pinto *"Comprehensive Organic Synthesis"*; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol.7, p. 124; c) M. Kennedy, M. A. McKervy *"Comprehensive Organic Synthesis"*; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, p. 193; d) R. Brückner *"Comprehensive Organic Synthesis"*; Eds. B. M. Trost, I. Fleming; Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, p. 899.

25. a) Solladié, G. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison J. D., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 2, p 157. b) Hua, D. H. In *Advances in Carbanion Chemistry*;

Snieckus, V., Ed.; JAI Press: London, 1992; Vol. 1, p 249. c) Hua, D. H. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1996**, *3*, 151.

26. Solladié, G.; Carreño, M. C. In *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: New York, 1995; Capítulo 1, p 1.

27. a) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín, L. C.; Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 925. b) García Ruano, J. L.; Cid, B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1.

28. a) Toru, T.; Watanabe, Y.; Mase, N.; Tsusaka, M.; Hayakawa, T.; Ueno, Y. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 711. b) Renaud, P. *Chimia* **1997**, *51*, 236. c) Renaud, P., Gerster, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2562.

29. a) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. b) Matsuyama, H. *Sulfur Rep.* **1999**, *22*, 85.

30. Algunos reviews: a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. b) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.

31. a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003, y referencias citadas aquí. b) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13. c) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984. d) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 39.

PARTE I

Capítulo 2

RESULTADOS

Cuando iniciamos nuestros estudios sobre la reacción de aza-Henry o nitro-Mannich en el año 2004, nos resultó sorprendente la poca cantidad de trabajos existentes de la misma en comparación con su análoga oxigenada, la reacción de Henry o nitroaldol (**Figura 2.1**),¹.

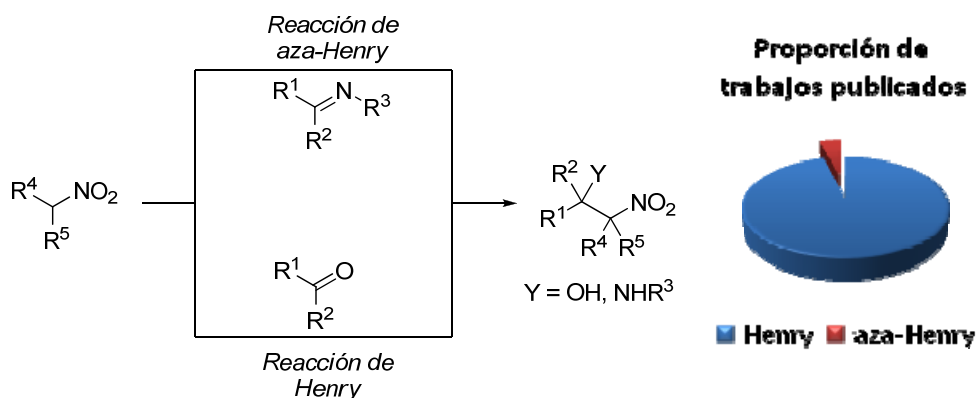


Figura 2.1. Reacciones de Henry y aza-Henry y su relación relativa en número de trabajos publicados sobre ambas.

Una causa posible a este número inferior de trabajos pueda ser la dificultad en la preparación y almacenamiento de las iminas de partida, en comparación con la estabilidad de los aldehídos o cetonas correspondientes.

La primera reacción de aza-Henry se describió en 1896,² sin embargo, hasta el trabajo presentado por Anderson en el año 1998 no se desarrolló ningún ejemplo diastereoselectivo (ver más adelante). No obstante, es a partir del año 2000 cuando tiene lugar un crecimiento considerable del número de trabajos, debido al desarrollo de reacciones enantioselectivas catalizadas tanto por metales como por moléculas orgánicas (**Figura 2.2**).

¹ Análisis del nº de publicaciones hasta 2004 obtenido al buscar cada una de las reacciones en la plataforma *SciFinder*.

² Henry, L. *Bull. Cl. Sci., Acad. R. Belg.* **1896**, 32, 33. Hurd, C. D.; Strong, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4813.



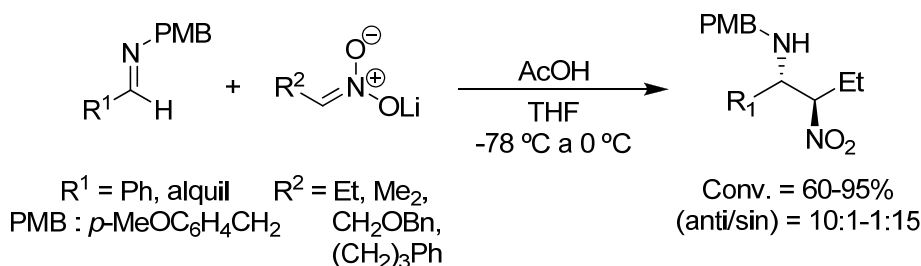
Figura 2.2. Representación del número de trabajos sobre la reacción de aza-Henry a partir del año 1994.

Es en este último campo, el de la organocatálisis, en donde esta reacción ofrece una oportunidad ideal para su desarrollo en versión enantioselectiva, ya sea a través de la activación de la imina mediante el empleo de un protón quirál, o bien a través de la activación del grupo nitro mediante el empleo de catalizadores de tipo urea o tiourea (ver más adelante).

A continuación se detallarán brevemente los trabajos descritos en la bibliografía anteriores al desarrollo de nuestro trabajo.

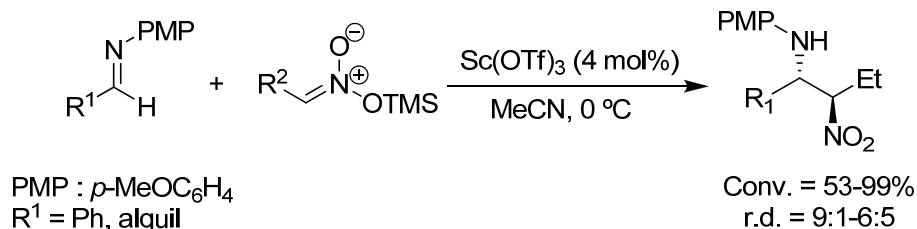
2.1. Trabajos previos y posteriores de la reacción de aza-Henry

Como se comentó anteriormente, el primer ejemplo de aza-Henry diastereoselectiva fue descrito en versión racémica por Anderson y colaboradores.³ Nitronatos de litio se adicionaban sobre *N*-(4-metoxibencil)iminas en presencia de un ácido de Brønsted (AcOH), obteniéndose conversiones buenas y relaciones anti/sin que variaban dependiendo del sustrato (**Esquema 2.1**).



Esquema 2.1. Primer trabajo diastereoselectivo en versión racémica.

En un trabajo posterior, los mismos autores llevaron a cabo la reacción con *p*-metoxifenilaldiminas y sililnitronatos catalizada por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, dando lugar a las nitroaminas correspondientes con buenas conversiones y selectividades (**Esquema 2.2**).⁴



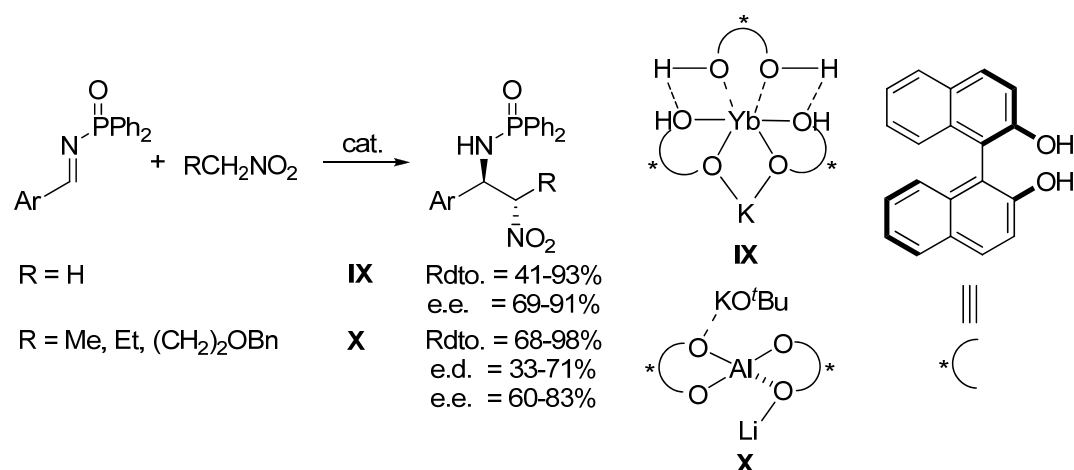
Esquema 2.2. Un ácido de Lewis promueve la adición de sililnitronatos sobre aldiminas.

³ Adams., H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9932.

⁴ Anderson, J. C.; Peace, S.; Pih, S. *Synlett* **2000**, 6, 850. c) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 549.

En 2001, Qian y col.⁵ describieron la reacción en versión racémica de sulfoniliminas aromáticas con nitrometano utilizando $\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ como catalizador, obteniendo buenos rendimientos. Otro ejemplo, también racémico, de nitro-Mannich fue desarrollado por el grupo de Bernardi y Ricci⁶ empleando *N*-difenilfosfinoil iminas y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) como base.

La primera versión catalítica y asimétrica fue descrita por Shibasaki y col.⁷ usando *N*-fosfinoilaldiminas aromáticas y los complejos heterobimetálicos desarrollados en su grupo. Estos catalizadores presentan simultáneamente centros ácidos de Lewis y básicos de Brønsted, pudiendo activar tanto al electrófilo como al nucleófilo. De este modo, en las reacciones con nitrometano^{7a} y, posteriormente, con otros nitroalcanos,^{7b} se obtuvieron moderadas diastereoselectividades y buenas enantioselectividades (**Esquema 2.3**).



Esquema 2.3. Versión catalítica de la reacción nitro-Mannich por Shibasaki y col.

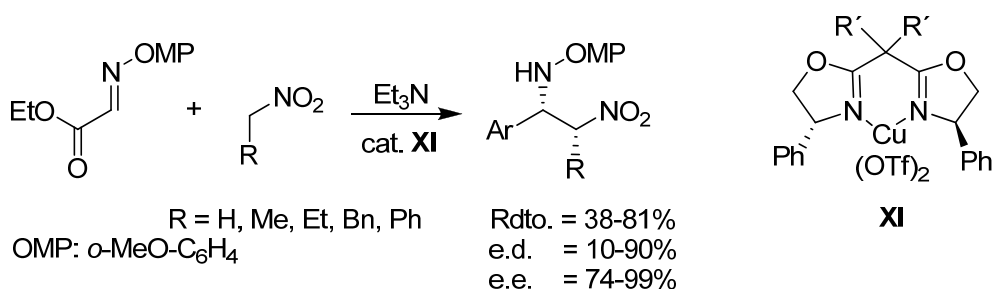
⁵ Qian, C.; Gao, F.; Chen, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4673.

⁶ Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capito, E.; Dessole, G.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168.

⁷ a) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.

b) Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980.

Jørgensen y col⁸ desarrollaron otra variante asimétrica y catalítica gracias al empleo de ligandos quirales tipo bisoxazolina en la adición de trimetilsililnitronatos sobre *N*-(*p*-metoxifenil)- α -iminoésteres catalizada por cobre.^{8a} Se obtuvieron β -nitro- α -aminoácidos y derivados de α,β -diaminoácidos con buenas diastereoselectividades y excelentes enantioselectividades. Un trabajo posterior evitaba la formación previa del nitronato,^{8b} y de esta forma, la reacción de nitroalcanos con *N*-(*o*-metoxifenil)- α -iminoésteres en presencia de cantidades catalíticas de Et₃N y el ácido de Lewis quiral de simetría C₂, dio lugar a los productos deseados (**Esquema 2.4**).

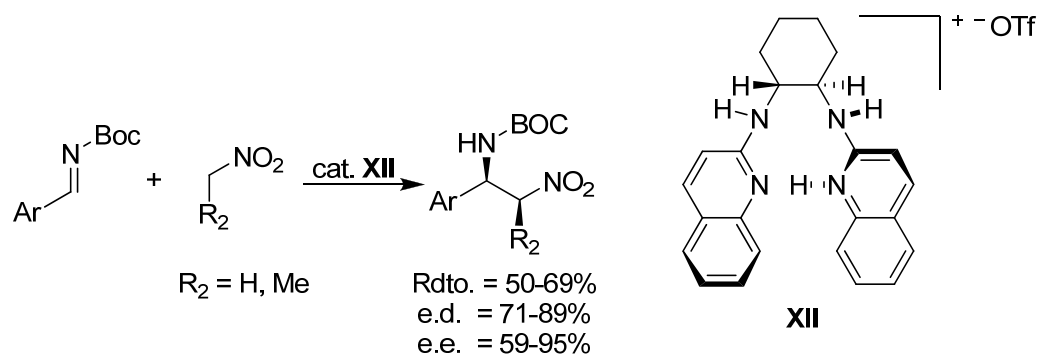


Esquema 2.4. Reacción de aza-Henry de α -iminoésteres catalizadas por cobre.

En pleno desarrollo del campo de la organocatálisis, y dado el interés de la reacción de aza-Henry, no es de extrañar que comenzaran a aparecer trabajos empleando esta estrategia. En el primero de ellos, Johnston y col⁹ describieron la reacción entre *N*-Boc aldiminas aromáticas y nitroalcanos catalizada por medio de un ácido de Brønsted quiral, obteniendo buenas diastereo- y enantioselectividades (**Esquema 2.5**).

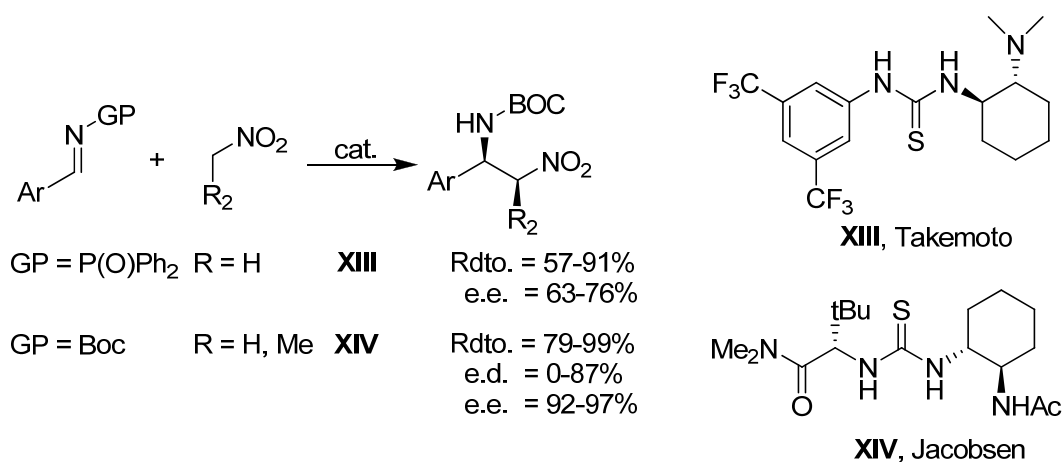
⁸ a) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843. b) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992.

⁹ Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418.



Esquema 2.5. Versión organocatalítica empleando el ácido de Brønsted XI.

Seguidamente, dos trabajos basados en organocatalizadores bifuncionales de tipo tiourea, diseñados por Takemoto¹⁰ y Jacobsen,¹¹ también resultaron eficientes como catalizadores de la reacción de adición de nitrometano sobre *N*-fosfinoiliminas y, nitroetano sobre *N*-Boc iminas respectivamente (**Esquema 2.6**).

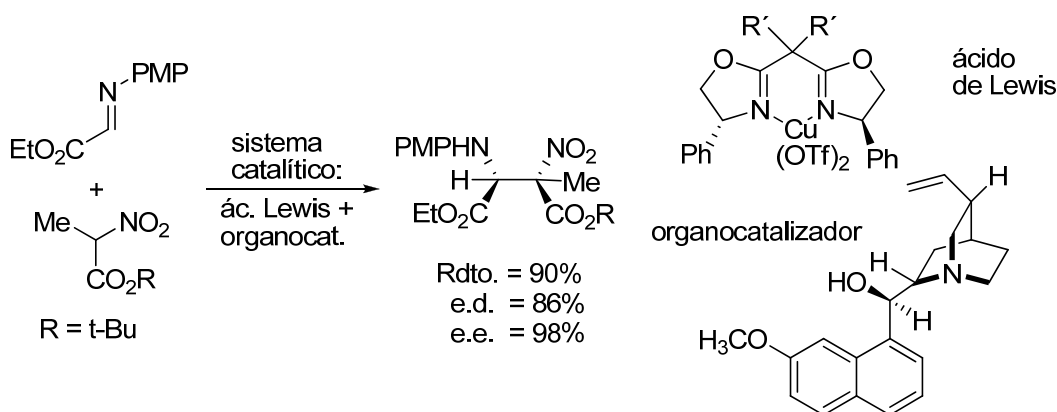


Esquema 2.6. Organocatalizadores bifuncionales de tiourea utilizados en la reacción de nitro-Mannich.

¹⁰ Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 625.

¹¹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 3, 1362.

En otra estrategia, Jørgensen y col.¹² combinaron un ácido de Lewis quiral (activación del electrófilo) y un alcaloide cinchona como organocatalizador (activación del pronucleófilo), para la reacción entre el nitrocompuesto terciario con el α -iminoéster representado en el **Esquema 2.7**. Los excesos enantio- y diastereoméricos del producto deseado fueron excelentes.



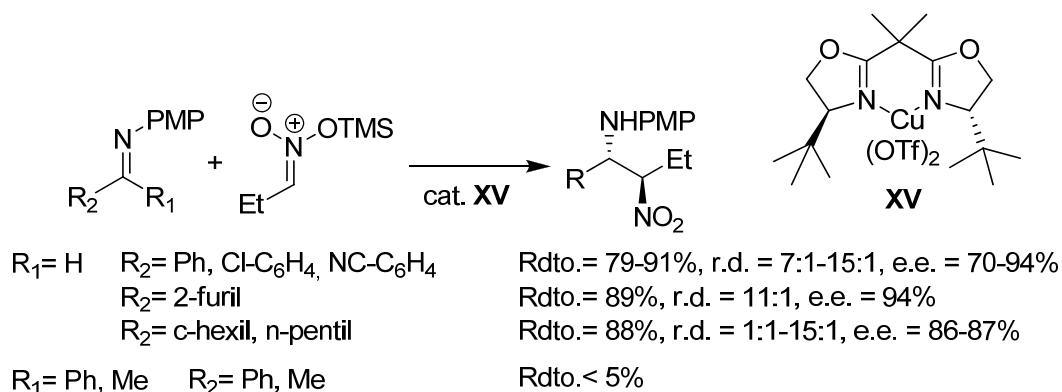
El inconveniente de estas estrategias tan brillantemente diseñadas radicaba en la generalidad de los sustratos de partida empleados. En prácticamente todos los casos, las reacciones de aza-Henry asimétricas se llevaron a cabo con aldiminas aromáticas activadas, lo que limitaba la utilidad y practicidad del método. Esta limitación se debía a la dificultad para sintetizar iminas activadas susceptibles de enolizaciones.

Un último trabajo de Anderson y col.,¹³ simultáneo al desarrollo de nuestra metodología, describía la reacción de nitro-Mannich de dos aldiminas alifáticas y tres cetiminas. En éste, un catalizador quiral de cobre muy semejante al utilizado por Jørgensen, permitía el acoplamiento enantioselectivo entre distintas *p*-metoxibenciliminas con trimetilsililnitropropanoato (**Esquema 2.8**). Los resultados obtenidos con aldiminas aromáticas fueron buenos, tanto en términos de rendimiento

¹² K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1362

¹³ J. C. Anderson, G. P. Howell, R. M. Lawrence, C. S. Wilson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5665.

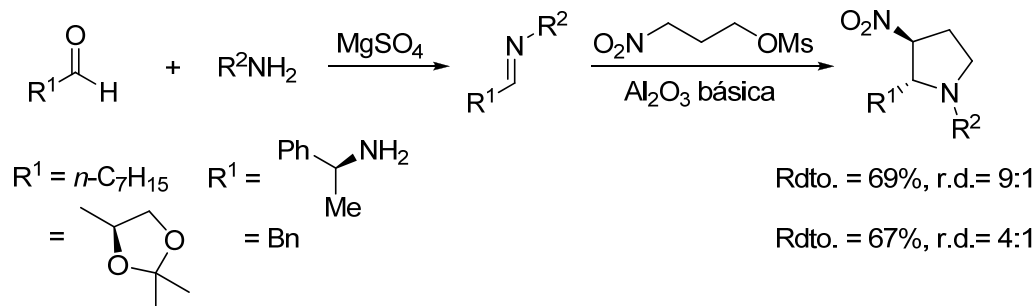
como en términos de estereoselectividad. Sin embargo, no ocurrió lo mismo con las iminas alifáticas y con las cetiminas (en este último caso, los rendimientos fueron menores del 5%).



Esquema 2.8. Empleo de iminas alifáticas en la reacción de aza-Henry.

El trabajo recogido en esta Memoria y que se comentará en el apartado **2.2** se sitúa cronológicamente aquí, y consiste en la obtención de β -nitroaminas enantioméricamente puras mediante reacciones diastereoselectivas en donde el sulfinilo actúa como inductor quiral. En este contexto, el único ejemplo encontrado en la bibliografía de reacciones de aza-Henry diastereoselectivas se refiere a una imina alifática quirales no activada que proporciona la 3-nitropirrolina correspondiente en una única etapa sintética (**Esquema 2.9**).¹⁴

¹⁴ Baricordi, N.; Benetti, S.; Biondini, G.; De Risib, C.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1373.



Esquema 2.9. Síntesis de 3-nitropirrolinas mediante una reacción de aza-Henry diastereoselectiva.

Varias publicaciones han aparecido desde el año 2005 hasta este momento en los que empleando diferentes estrategias, catálisis metálica¹⁵ u organocatálisis,¹⁶ se mejoran o complementan los métodos existentes. A continuación, sólo se comentarán aquellas publicaciones que han supuesto un avance significativo en el desarrollo de métodos para la reacción de aza-Henry asimétrica, ya sea en términos estratégicos, generalidad del proceso o estereoselectividades.

Poco después de la publicación de nuestras investigaciones, aparecieron dos trabajos casi idénticos entre sí donde se empleaba una sal de amonio cuaternaria (derivada de los alcaloides cinchona) como catalizador en un proceso de transferencia de fase (**Esquema 2.10**).^{17,18} Lo más interesante de los trabajos, además de la estrategia

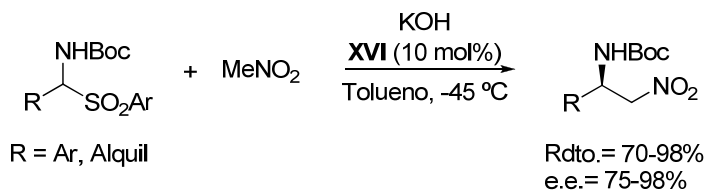
¹⁵ a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; Lopez, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 117. b) Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2023. c) Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10302.

¹⁶ Para ver métodos organocatalíticos: a) Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron*, **2005**, 62, 375. b) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 466. c) Bode, C. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 11499. d) Chang, Y.; Yang, J.; Dang, J.; Xue, Y. *Synlett*, **2007**, 14, 2283. e) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1731. f) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1707. g) Wang, .; Dong, X.; Zhang, Z.; Xue, Z.; Teng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8606. h) Uruguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10878. i) Rampalakos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1785. j) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4397. k) Han, B.; Liu, Q.; Li, R.; Tian, X.; Xiong, X.; Deng, J.; Chen, Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8094.

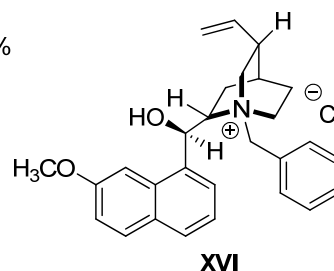
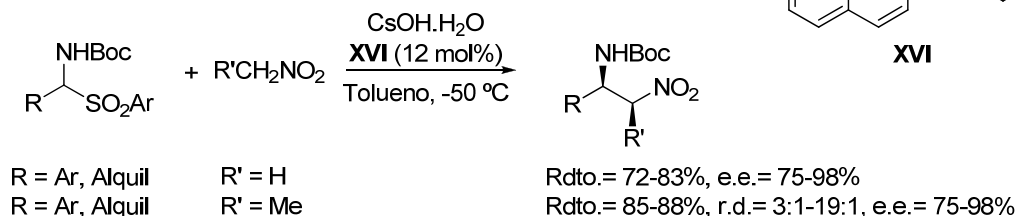
¹⁷ Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7975.

en sí y de las enantioselectividades alcanzadas, fue la utilización de α -amidosulfonas como sustratos de partida. En las condiciones de reacción, la imina era generada *in situ* a partir de la correspondiente α -alquil- o α -aril- α -amidosulfona, permitiendo obtener β -nitroaminas de naturaleza alquílica o arílica con rendimientos y excesos enantioméricos excelentes.

- Bernardi y col.



- Palomo y col.

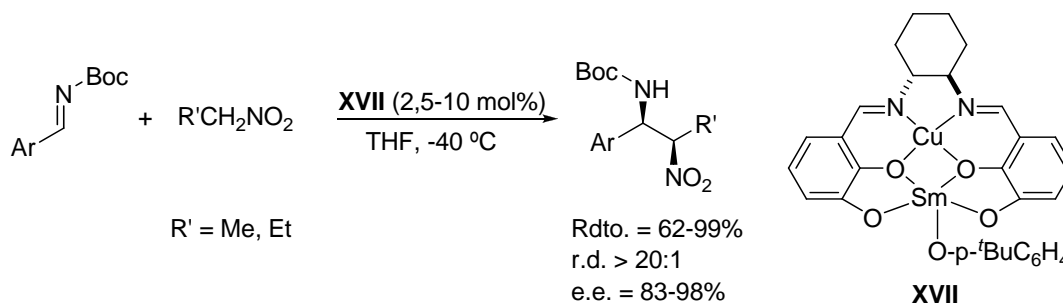


Esquema 2.10. Empleo de α -amidosulfonas y una sal de amonio cuaternaria como agente de transferencia de fase en la reacción de aza-Henry.

Ocho años después de su primera publicación sobre el tema, Shibasaki y col.¹⁹ describen la síntesis de β -nitroaminas empleando un complejo sistema catalítico Cu/Sm/ligando tipo base de Schiff (**XVII**) (**Esquema 2.11**).

¹⁸ a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622. b) Gomez-Bengoa, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955.

¹⁹ Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900.

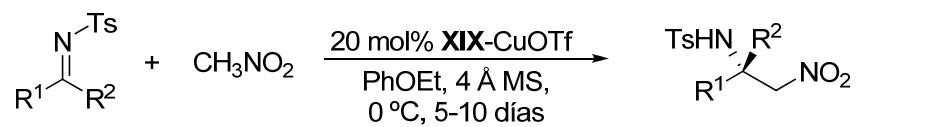


Esquema 2.11. Preparación de los aductos *syn* mediante el empleo del catalizador XVI.

La particularidad del trabajo radica en la obtención de los productos con selectividad *syn* (referida a los grupos amino y nitro), opuesta a la alcanzada en el resto de trabajos descritos hasta ahora (*anti*). A pesar de que el método estaba limitado al empleo de iminas aromáticas, los rendimientos, las *syn*-selectividades y las enantioselectividades fueron excelentes.

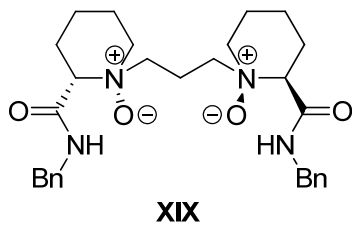
El último trabajo que ha supuesto un avance considerable en el desarrollo de procesos estereoselectivos para la reacción de aza-Henry fue presentado por Feng y col.²⁰ Los autores fueron capaces de catalizar la adición de nitrometano sobre *N*-sulfonilcetiminas de forma enantioselectiva al emplear un complejo quiral formado por Cu y un ligando quiral *N,N'*-dióxido (**Esquema 2.12**). Si bien los productos se obtuvieron con enantioselectividades buenas, los rendimientos en algunos casos podrían ser mejorables.

²⁰ Tan, C.; Liu, X.; Wang, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5305.



$\text{R}^1 = \text{Arl y heteroaril}$ $\text{R}^2 = \text{Me, Et}$ Rdto.= 30-70%, e.e. = 78-96%

$\text{R}^1 = \text{Ph}(\text{CH}_2)_2, \text{Cy}$ $\text{R}^2 = \text{Me}$ Rdto.= 35-47%, e.e. = 71-83%

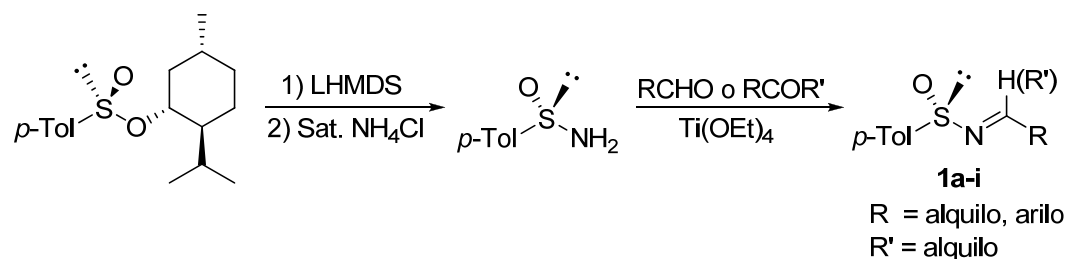


Esquema 2.12. Empleo de *N*-sulfonilcetiminas en la reacción de adición de nitrometano catalizada por el complejo Cu(I)-**XVIII**.

2.2. Resultados

En este apartado se comentarán los resultados obtenidos en la reacción de aza-Henry de diferentes *N*-sulfiniliminas con nitrometano (apartado **2.2.1**) y nitroetano (**2.2.2**). A continuación se propondrá un postulado mecanístico que permita explicar los resultados obtenidos en ambos procesos (**2.2.3**), así como se mostrarán las transformaciones llevadas a cabo sobre las β -nitroaminas resultantes de la reacción de aza-Henry en otros compuestos de interés (**2.2.4**).

Las *N*-sulfiniliminas **1a-i** empleadas en la reacción de aza-Henry se sintetizaron siguiendo el método descrito por Davis,²¹ con ligeras modificaciones en el proceso de aislamiento.²² Así, la condensación de los correspondientes aldehídos y cetonas con (*S*)-*N*-*p*-tolilsulfinilimina en presencia de Ti(OEt)₄ y el tratamiento con MeOH y NaHCO₃, permitió la obtención de los sustratos de partida **1a-i** con excelentes rendimientos (**Esquema 2.13**).



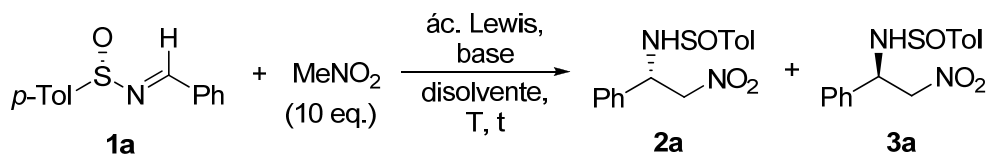
Esquema 2.13. Procedimiento seguido para la síntesis de las *N*-sulfiniliminas.

2.2.1. Reacción de aza-Henry con nitrometano

El estudio sistemático de las condiciones de reacción de aza-Henry se inició con la *p*-tolilsulfinilaldimina de fenilo **1a** y nitrometano, empleando diferentes disolventes, bases y ácidos de Lewis (**Tabla 2.1**).

²¹ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1403.

²² García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 179.

Tabla 2.1. Optimización de las condiciones de reacción de nitro-Mannich de la *N*-sulfinilimina de fenilo **1a** con nitrometano.

Entrada	Ác. Lewis/ Base	Disolv. (M)	T (°C)	t (h)	Conv. ^a (%) ^a	r.d. (%) ^a 2a/3a	Rdto. ^b (%)
1	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (1eq.)	THF (0,08M)	t.a.	9d	16	83:17	
2	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.6 eq.)/ KO^tBu (0.4 eq.)	THF (0,08M)	t.a.	48	70	73:23	
3	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.6 eq.)/ NaO^tBu (0.4 eq.)	THF (0,08M)	t.a.	48	80	88:12	
4	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.6 eq.)/ NaO^tBu (0.4 eq.)	CH_2Cl_2 (0,08M)	t.a.	48	24	89:11	
5	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.6 eq.)/ NaO^tBu (0.4 eq.)	Tol (0,08M)	t.a.	48	50	88:12	
6	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (0.6 eq.)/ NaO^tBu (0.4 eq.)	MeNO_2 (0.5M)	t.a.	48	80	>91:9	
7	NaO^tBu (2.5 eq.)	MeNO_2 (0.2 M)	t.a.	24	95	>91:9	
8	NaO^tBu (3.5 eq.)	MeNO_2 (0.2 M)	-10	48	17	91:9	
9	NaOH (5 eq.) + 4Å MS	MeNO_2 (0.2 M)	t.a.	24	83	95:5	
10	LiOH (5 eq.) + 4Å MS	MeNO_2 (0.2 M)	t.a.	27	10	91:9	
11	KOH (5 eq.) + 4Å MS	MeNO_2 (0.2 M)	t.a.	28	11	75:25	
12	NaOH (5 eq.) + 4Å MS	MeNO_2 (0.07 M)	t.a.	120	95	94:6	85(62) ^c
13	NaOH (5 eq.) + 4Å MS	MeNO_2 (0.07 M)	40	24	98	94:6	90(65) ^c
14	$\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (1 eq.)/ NaOH (5 eq.) + 4Å MS	MeNO_2 (0.07 M)	t.a.	24	95	93:7	75

^a Determinado por ^1H -RMN. ^b Tras cromatografía en sílica gel. ^c Rendimiento de **2a** tras cristalización en éter.

Dado que los primeros experimentos con *n*-BuLi habían dado lugar a conversiones bajas, decidimos utilizar el ácido de Lewis Yb(O^{*i*}Pr)₃ que tan buenos resultados había proporcionado en reacciones de nitro-Mannich con *N*-sulfoniliminas.⁵ Así, en THF como disolvente y con 10 eq. de MeNO₂, la β-nitroamina **2a** se obtuvo en una relación 83:17 aunque nuevamente con baja conversión (entrada 1).²³

Con la intención de aumentar la reactividad, se adicionó una base de Brønsted como el KO^{*t*}Bu, obteniéndose una mezcla de las nitroaminas **2a** y **3a** en proporción 73:23 con una conversión del 70 % tras 48 h a temperatura ambiente (entrada 2). Una conversión ligeramente mayor y una relación diastereomérica notablemente superior (88:12) se alcanzó al emplear NaO^{*t*}Bu como base en las mismas condiciones (entrada 3).

A continuación se varió el disolvente de la reacción, obteniéndose conversiones inferiores tanto con CH₂Cl₂ como con tolueno (entradas 4 y 5). No obstante, cuando se empleó MeNO₂ como disolvente, la diastereoselectividad aumentó ligeramente hasta una proporción aproximada de 91:9 a favor de **2a** (entrada 6).

La entrada 7 pone de manifiesto la viabilidad de la reacción en ausencia del ácido de Lewis, así como su nula influencia en la diastereoselectividad de la misma. Así, cuando la reacción se llevó a cabo con 2,5 eq. de NaO^{*t*}Bu y nitrometano como disolvente en ausencia del ácido de Lewis, los productos **2a** y **3a** se obtuvieron en proporción 91:9 con una conversión del 95 % en el mismo tiempo de reacción.

El descenso de la temperatura de reacción resultó perjudicial, puesto que se obtuvo una conversión muy baja (entrada 8).

El empleo de otra base sódica más sencilla y estable como el NaOH también proporcionó el producto **2a** como sustrato mayoritario, aunque en mayor proporción (entrada 9). Vale la pena destacar que otras bases de tipo hidroxílico como el LiOH o el

²³ El empleo de otros ácidos de Lewis como CuF₂, Cu(AcOEt)₂, Yb(Cl)₃, Yb(OTf)₃ no proporcionó mejores resultados.

KOH mostraron una reactividad prácticamente nula (estos resultados se comentarán en el apartado **2.2.3**).

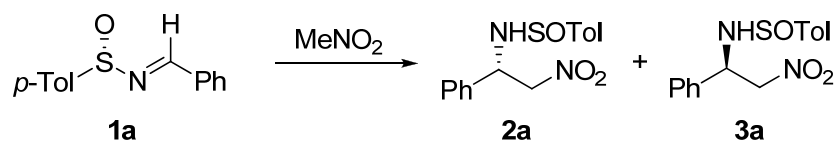
En las mismas condiciones que las empleadas en la entrada 9 pero a mayor dilución (0,07 M), se obtuvo el mejor resultado, una mezcla de las nitroaminas **2a** y **3a** en proporción 94:6 con un rendimiento del 85% tras 120 h a temperatura ambiente (entrada 12). La mezcla se pudo purificar por cromatografía en columna (lo que indica que los productos son estables) sin observarse reacción de retro aza-Henry, y mediante una cristalización en éter se aisló el isómero mayoritario con un 62% de rendimiento. El incremento de la temperatura de reacción favoreció el proceso, ya que sin afectar a la estereoselectividad, se acortaron los tiempos de reacción y se aumentaron las conversiones y rendimientos (entrada 13).

Cuando se combinaron el NaOH y el ácido de Lewis, se observó un descenso del tiempo necesario para la reacción a t.a. (entrada 14). Este último resultado es lógico suponiendo una doble activación, de tal forma que el ácido de Lewis active la sulfinilimina (electrófilo) y el hidróxido sódico el nitroderivado (pronucleófilo).

Durante el estudio de optimización de condiciones se exploraron una gran variedad de reactivos que se habían utilizados previamente con éxito en la reacción de Henry o nitroaldólica. Uno de ellos fue el TBAF, que proporcionó en nuestro caso tiempos más cortos de reacción y una inversión de la estereoselectividad.

En la **Tabla 2.2** se recogen los resultados obtenidos durante el estudio de las condiciones óptimas de reacción cuando ésta se lleva a cabo en presencia de TBAF.

Como puede verse en la entrada 1, los productos **2a** y **3a** se obtuvieron en tan solo 5 minutos con una proporción 36:64 y un rendimiento del 99 % tras cromatografía en columna. La diastereoselectividad apenas varió al bajar la temperatura (entrada 2), como ocurriera en el caso del NaOH, aunque en este caso el tiempo no aumentó mucho.

Tabla 2.2. Optimización de las condiciones de reacción de nitro-Mannich de la *N*-sulfinilimina de fenilo **1a** con nitrometano.

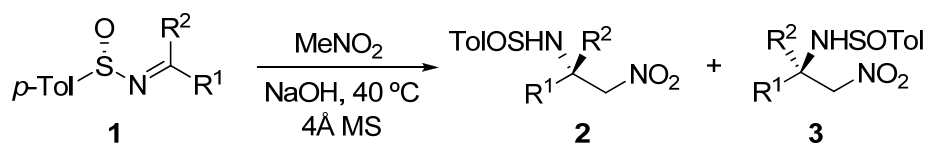
Entrada	Aditivo	Disolv. (M)	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^a	r.d. (%) ^a 2a/3a	Rdto. ^b (%)
1	TBAF (1 eq.)	MeNO ₂ (0,07 M)	t.a.	0.1	100	36:64	99
2	TBAF (1 eq.)	MeNO ₂ (0,07 M)	0	0.3	100	36:64	99
3	TBAF (0,2 eq.)	MeNO ₂ (0,07 M)	t.a.	0.3	100	37:63	95
4	TBAF (1 eq.) NaOH (5 eq.)	MeNO ₂ (0,07 M)	t.a.	1	100	38:62	95

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Tras cromatografía en silica gel.

El empleo de cantidades sub-estequiométricas de TBAF dio lugar a los mismos resultados, revelando el papel catalítico del reactivo (compárense las entradas 1 y 3). Tiempos de reacción ligeramente superiores, pero semejantes selectividades y rendimientos se obtuvieron cuando a las reacciones llevadas a cabo en presencia de TBAF se adicionaron 5 eq. de NaOH (entrada 4).

Por último, con objeto de mejorar la estereoselectividad del proceso en presencia de TBAF, se probó la reacción de la *N*-*t*-butilsulfinilbencilimina en las mismas condiciones de la entrada 7, observándose un tiempo de reacción mayor (16 h) con similar estereoselectividad.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, llevamos a cabo un estudio del alcance y limitaciones del proceso. La **Tabla 2.3** recoge los resultados obtenidos con distintas *N*-sulfiniliminas y NaOH como base de Brønsted.

Tabla 2.3. Reacción de aza-Henry de (*S*)₅-*N*-sulfinilimas **1a-i** con nitrometano y NaOH.

Entrada	R ¹	R ²	s.i./ Prod	t (h)	Conv. (%) ^a	r.d. (%) ^a 2/3	Rdto. (%)
1	C ₆ H ₅	H	a	24	98	94:6	90
2	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	H	b	12 ^b	95	94:6	75
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	c	48	80	92:8	76 ^c
4	PhCH=CH	H	d	12 ^b	77	89:11 ^d	69
5	Me	H	e	12 ^b	95	94:6	79(66) ^e
6	<i>i</i> -Pr	H	f	21	84	95:5 ^d	69 ^f
7	<i>t</i> -Bu	H	g	160	68	97:3	46 ^g (36) ^e
8	Ph	Me ^h	h	72	100	85:15	60
9	<i>i</i> -Pr	Me	i	96	100 ⁱ	94:6	25
10	<i>i</i> -Pr	Me ^h	i	48	100 ⁱ	93:7	32

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b t.a. ^c 19% recuperado de **1c**. ^d Determinado por HPLC tras cromatografía. ^e Rendimiento tras cristalización en éter. ^f 11% recuperado de **1f**. ^g 19% recuperado de **1g**. ^h En presencia de 1 eq. de Yb(O^{*i*}Pr)₃ a t.a. ⁱ Se detectó un 30-38% de *p*-tolilsulfonamida por HPLC en el crudo.

Como cabía esperar, el sustrato **1b** (R¹ = *p*-CNC₆H₄) reaccionó más rápidamente con el anión nitronato que **1a**, consecuencia de una mayor electrofilia en el carbono imínico debido al efecto electrón atrayente del sustituyente ciano del anillo aromático (compárense las entradas 1 y 2). La *N*-sulfinilimina **1c** reaccionó más lentamente, dada la naturaleza donadora de electrones del sustituyente metoxilo del fenilo (comparar las entradas 1 y 3). Sin embargo, en lo concerniente a la estereoselectividad del proceso, ambos sustratos mostraron similares relaciones diastereoméricas (veáanse entradas 1 a 3), lo que parece indicar que la estereoselectividad de la reacción no depende de la naturaleza electrónica de los sustituyentes.

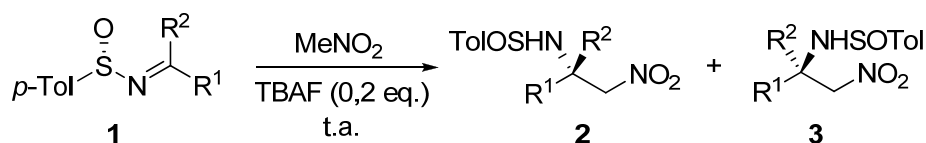
La *N*-sulfinilimina α,β -insaturada también dio lugar a la β -nitroamina deseada con rendimientos y estereoselectividades similares, no observándose trazas del producto de adición tipo Michael (entrada 4).

Más interesantes fueron los resultados obtenidos con las *N*-sulfiniliminas alifáticas **1e** y **1f**, ya que son susceptibles de sufrir enolizaciones. Con estos sustratos, se obtuvieron estereoselectividades y rendimientos similares a los alcanzados con aldiminas aromáticas (entradas 5 y 6), lo que constituye la gran ventaja de este método.

Previsiblemente, la *N*-sulfinilimina **1g** requirió tiempos de reacción más largos debido al volumen estérico del grupo *t*-Bu, proporcionando además mejores excesos diastereoméricos (entrada 7).

Las entradas 8 a 10 muestran los resultados obtenidos con *N*-sulfinilcetiminas **1h-i** en las mismas condiciones que las aldiminas. Se observaron bajas reactividades, siendo necesaria la adición del ácido de Lewis $\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ y largos tiempos de reacción para su completa evolución. Cabe destacar, los buenos rendimientos y estereoselectividades obtenidos para la β -nitroamina **2h**, portadora de un centro estereogénico cuaternario. Los bajos rendimientos obtenidos para el producto **2i** se atribuyen a la baja estabilidad del sustrato de partida en los largos tiempos de reacción necesarios. Esto podría explicar la formación de sulfinamida (30-38%) durante el proceso, resultante de la hidrólisis de la cetimina, a pesar de la presencia del tamiz molecular (entrada 9). En este caso, el empleo del catalizador $\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ supuso una disminución del tiempo de reacción y una ligera mejora en el rendimiento (entrada 10).

En la **Tabla 2.4** se recogen los resultados obtenidos cuando la reacción de aza-Henry se llevó a cabo en presencia de TBAF.

Tabla 2.4. Reacción aza-Henry de (*S*₅)-*N*-sulfinilimas **1a-i** con nitrometano y TBAF.

Entrada	R ¹	R ²	s.i./ Prod	t (h)	Conv. (%) ^a	r.d. (%) ^a 2a/3a	Rdto. (%)
1	C ₆ H ₅	H	a	0.3	98	36:64	99
2	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	H	b	23	60	30:70	56
3	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄ ^b	H	b	0.1	99	30:70	c
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	c	0.25	99	38:62	90
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ ^b	H	c	0.1	99	38:62	- ^c
6	Me	H	e	0.3	99	34:66	97
7	<i>t</i> -Bu	H	g	19	83	26:74	62
8	Ph	Me	h	2.5	100	36:64	79
9	<i>i</i> -Pr	Me	i	4	100	38:62	76

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b En presencia de 1 eq. de TBAF. ^c Sin determinar.

Los datos obtenidos con el sustrato **1b** (R¹ = *p*-CNC₆H₄) en presencia de 0,2 eq. de TBAF resultaron desconcertantes al compararse con otros resultados. En primer lugar, el tiempo de reacción necesario para obtener un 60% de conversión fue de 23 horas, casi el doble del empleado con NaOH para la obtención de un 95% de la misma (entrada 2, **Tabla 2.3**). Este resultado era radicalmente opuesto al observado con la sulfinilimina **1a** (R¹ = Ph), donde los tiempos de reacción eran muchísimo menores con TBAF que con NaOH [t = 0,3 h y 24 h, respectivamente). Sin embargo, cuando se empleó 1 eq. de TBAF, la reacción transcurrió de forma casi instantánea (entrada 3). Este dato parecía indicar que el efecto catalítico del TBAF era parcialmente inhibido por la presencia del sustituyente CN (entradas 2 y 3).

Por otra parte, el producto **3c** (R¹ = *p*-MeOC₆H₄) se obtuvo con mayor rapidez que **3b** (ver entradas 2 y 4), lo que no concordaba con lo esperado según la electrofilia

del carbono imínico. Este aspecto se abordará nuevamente cuando se traten algunos aspectos relativos al mecanismo de reacción (apartado **2.2.3**).

La sulfinilimina **1e**, que presenta un sustituyente metilo, reaccionó con estereoselectividades, tiempos y rendimientos análogos a los obtenidos con la sulfinilimina **1a**, derivada del benzaldehído (entradas 1 y 6). En el caso de *N*-sulfiniliminas con mayor volumen estérico como **1g**, los tiempos de reacción aumentaron hasta 19 h (83% de conversión, entrada 7), siendo, aún así, menores que en el caso del NaOH (compárense la entrada 7 de la **Tabla 2.4**, con la entrada 7 de la **Tabla 2.3**).

Destacables fueron los resultados obtenidos con las *N*-sulfinilcetiminas **1h** ($R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$) y **1i** ($R^1 = i\text{-Pr}$, $R^2 = \text{Me}$), que permitieron obtener los productos **3h** y **3i** en tan solo 4 horas (entradas 8 y 9) con rendimientos mayores a los obtenidos en el caso de utilizar NaOH (entradas 9 y 10, **Tabla 2.3**).

A modo de resumen, podemos decir que todas las reacciones llevadas a cabo con TBAF proporcionaron mezclas de diastereoisómeros, donde el isómero **3** fue el mayoritario. La diastereoselectividad del proceso fue sólo moderada (e.d. 30-48%) y ésta no varió significativamente con el descenso de la temperatura de la reacción. Tampoco pareció apreciarse ninguna influencia en la diastereoselectividad al modificar la densidad electrónica del anillo aromático.

La configuración absoluta del producto **2a** se asignó inequívocamente mediante difracción de rayos X de una muestra racémica, (**Figura 2.3**). Como la configuración del átomo de azufre sulfinílico de partida es *S* y en principio no debería verse afectada por las condiciones de reacción, se asignó la configuración (*S_s*, *S*) a **2a**, así como a todos los diastereoisómeros mayoritarios obtenidos con NaOH, ya que cabe esperar una evolución estereoquímica similar para todas las iminas. Como consecuencia, se asignó la configuración (*S_s*, *R*) para las β-nitroaminas **3**, isómeros mayoritarios obtenidos en las reacciones catalizadas por TBAF.

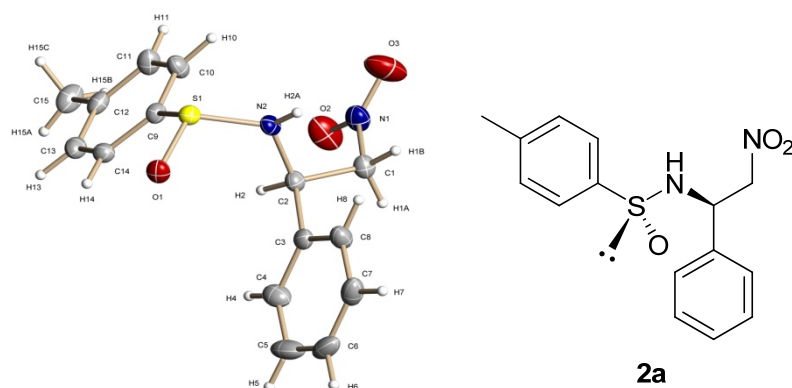


Figura 2.3 Estructura del compuesto **2a** obtenida por difracción de rayos X.

2.2.2. Reacción de aza-Henry con nitroetano

A continuación decidimos evaluar la metodología desarrollada empleando nitroetano como nucleófilo, lo que implica la formación de un nuevo centro estereogénico.

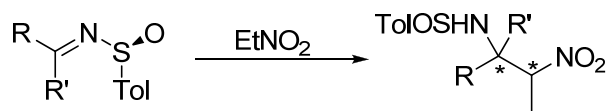
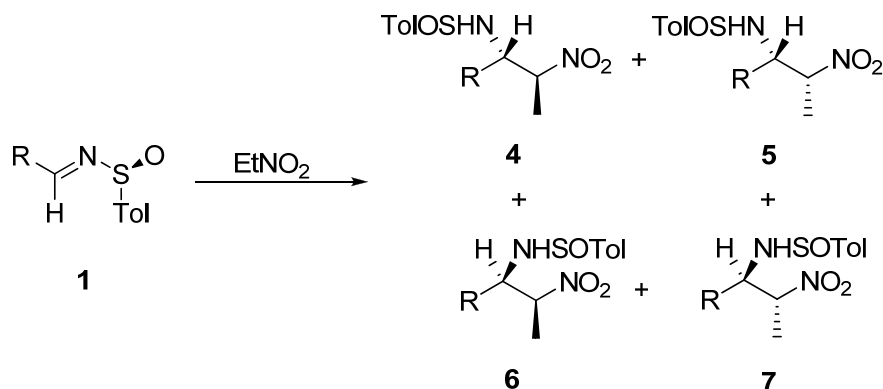


Figura 2.4. Empleo de nitroetano como nucleófilo en el proceso, lo que permite la formación de un nuevo estereocentro.

El empleo de nitroetano en la reacción de aza-Henry con las *N*-sulfimiliminas **1a-i** siguiendo las condiciones óptimas encontradas con MeNO₂ como nucleófilo, dio lugar a una mezcla de diastereoisómeros (**Tabla 2.5**).

Tabla 2.5. Reacción de adición de nitroetano sobre diferentes (*S*)-*N*-Sulfiniliminas (**1**) empleando el Método A o el Método B.

Entrada	R	s.i./ Prod	Método	t (h)	Conv. ^a (%)	r.d. ^a 4/5/6/7	Rdto. ^b (%) [4/5]
1	C ₆ H ₅	a	B	0,5	95	28:13:38:21	92 [4-7]
2	C ₆ H ₅	a	A	36	81	50:44:3:3	75 [43:32] 70 ^c [58:42]
3	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	b	A	26	100	51:41:3:5	82 [45/37]
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	c	A	66	74	55:41:2:2	68 [40/28]
5	PhCH=CH	d	A	72	93	51:40:6:3 ^d	70 [36/34]
6	Me	e	A	17	94	91(2+3):5:4	80 [55:44] ^e
7	Me	e	A + Yb(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃	24	93	42:40:9:9	-
8	<i>i</i> -Pr	f	A	138	62	83:17	48 ^f [83:17] 42 ^c [93:7]
9	<i>i</i> -Pr	f	A ^g	168	73	81:19	34 ^h

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Tras cromatografía en columna. ^c Tras cristalización en éter. ^d Relación diastereomérica determinada tras purificación cromatográfica ^e Determinado por HPLC tras cromatografía. ^f 17 % recuperado de **1f**. ^g Método A en ausencia de tamiz molecular. ^h 15 % recuperado de **1f**.

Método A: 97 mg (0,4 mmol) de **1a**, misma cantidad de 4Å MS pulverizado, 5,7 mL de EtNO₂ (0,07 M) y 80 mg de NaOH (5 eq).

Método B: 30 mg (0,12 mmol) de **1a**, 1,7 mL de EtNO₂ (0,07 M) y 24 µL de TBAF (0,2 eq).

Cuando la *N*-sulfinilimina **1a** ($R^1 = \text{Ph}$) fue tratada con TBAF, se obtuvieron los cuatro diastereoisómeros posibles con rendimientos elevados pero con una baja diastereoselectividad (entrada 1). Este resultado concuerda con los obtenidos con el nitrometano, donde se obtenían rendimientos elevados pero diastereoselectividades moderadas en tiempos cortos de reacción (ver **Tabla 2.4**). Así mismo, tampoco se mejoró la selectividad al descender la temperatura de reacción.

Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en presencia de NaOH, el proceso resultó altamente estereoselectivo en el carbono que soporta la función amina, pero baja en el centro en α al grupo nitro. Por ejemplo, en el caso de la sulfinilimina **1a**, la diastereoselectividad respecto al carbono que soporta la imina (**4+5/6+7**) fue 94:6, idéntica a la obtenida en la reacción de la misma aldimina con nitrometano (entrada 1, **Tabla 2.3**). Sin embargo, el control en el centro nuevo es prácticamente nulo [**4/5**: (55:45)].

De esta forma, con la *N*-sulfinilbencilamina **1a**, los productos **4a** y **5a** se obtuvieron predominantemente, pudiendo separarse de **6a** y **7a** por cristalización en éter (entrada 2) con un rendimiento del 70 %. Como en el caso del nitrometano, la naturaleza electrónica del sustituyente unido al anillo aromático no influyó en la selectividad del proceso, pero sí lo hizo en los tiempos y rendimientos del mismo, siendo más rápida la reacción con sustituyentes atractores de electrones (entradas 3 y 4, **Tabla 2.5**).

Los productos de adición aza-Henry sobre la *N*-sulfinilimina α,β -insaturada **1d** se obtuvieron con buenos rendimientos y similares diastereoselectividades (entrada 5).

Tiempos de reacción más cortos pero similares rendimientos y relaciones diastereoméricas se obtuvieron al emplear la *N*-sulfinilimina **1e**, derivada de acetaldehído (entrada 6). Curiosamente, en este caso, el empleo de un ácido de Lewis como el $\text{Yb}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ ni acortó los tiempos de reacción ni aumentó la conversión (cabría esperar un proceso de doble activación, donde el ácido de Lewis activase la imina y el

NaOH el nitroetano), sino que disminuyó ligeramente la estereoselectividad del proceso (entrada 7).

El empleo de un sustituyente alifático más voluminoso como el *i*-Pr (**1f**) permitió obtener dos únicos diastereoisómeros (**4f** y **5f**) con rendimiento razonable y buena relación diastereomérica (entrada 8). Ésta última puede aumentarse hasta 93:7 tras cristalización en éter. Por otra parte, el efecto del tamiz molecular en el curso de la reacción quedó reflejado en la entrada 9, observándose un deterioro del rendimiento en su ausencia (compárense las entradas 8 y 9), quizás causado por la hidrólisis de la correspondiente imina por el agua generada en la reacción en el proceso ácido-base.

Desafortunadamente, la reacción entre la *tert*-butil *N*-sulfinilimina **1g** y EtNO₂ en presencia y ausencia de Yb(OiPr)₃ dio lugar a las correspondientes β-nitroaminas con rendimientos muy bajos. En el caso de las *N*-sulfinilcetimas, la reacción de aza-Henry en las mismas condiciones ni siquiera tuvo lugar.

El análisis cristalográfico de rayos X de los compuestos **4f** y **5a** permitió determinar su configuración absoluta como (*Ss*, 1*S*, 2*S*) y (*Ss*, 1*S*, 2*R*), respectivamente (**Figura 2.5**). Suponiendo que todas las iminas deberían evolucionar siguiendo el mismo curso estereoquímico, se asignó idéntica configuración a todos los productos **4**, obtenidos como diastereoisómeros mayoritarios en las reacciones llevadas a cabo en presencia de NaOH.

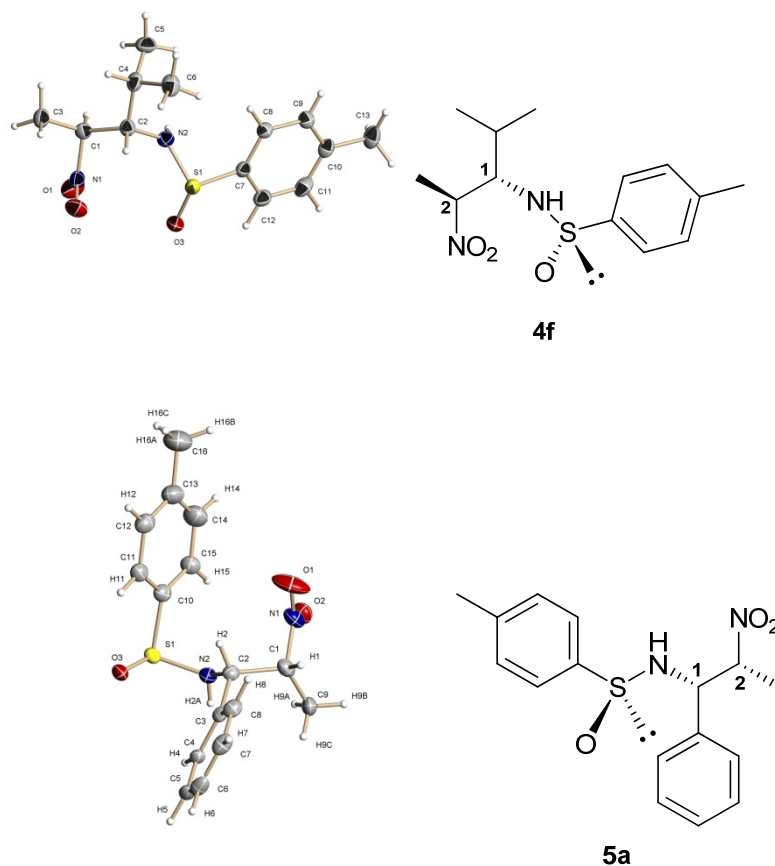
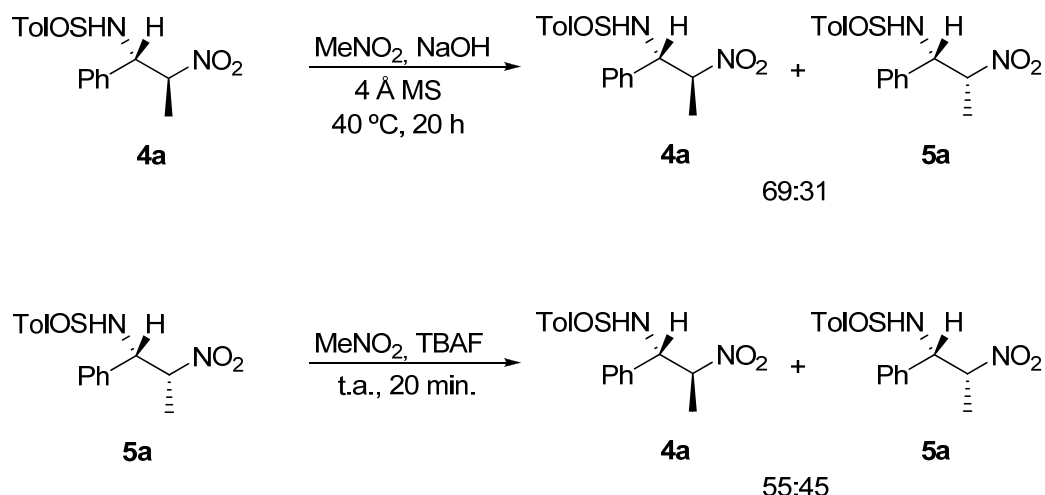


Figura 2.5. Estructura de rayos X de los compuestos **4f** y **5a**.

Por otra parte, dos ensayos nos sirvieron para determinar la causa del bajo control de la estereoselectividad observado en las reacciones con nitroetano en el carbono que soporta el grupo nitro (**Esquema 2.14**).

Cuando de manera independiente se trataron los compuestos **4a** y **5a** con nitrometano en presencia de NaOH o TBAF, se obtuvieron mezclas de los productos **4a** y **5a** en ambos casos. Este resultado muestra la relativa facilidad con que el carbono que soporta el grupo nitro puede epimerizar en las condiciones de reacción.



Esquema 2.14. Experimentos que confirman que un proceso de epimerización puede operar en las condiciones de reacción.

Estos experimentos y sus resultados nos permiten obtener dos conclusiones:

- En las condiciones de reacción no se produce un proceso de retro aza-Henry, ya que no se observan los productos resultantes de una reacción de aza-Henry con nitrometano (a pesar de encontrarse éste último como disolvente).
- El bajo control de la estereoselectividad en el carbono que soporta el grupo nitro podría deberse a un proceso de epimerización en las condiciones de reacción, lo que presenta difícil solución.

Por otra parte, y asumiendo que el empleo de 5 eq. de NaOH podría favorecer el proceso de epimerización, se llevo a cabo un experimento en el que se empleó 1 equivalente de NaOH, obteniéndose la misma mezcla de diastereoisómeros con una conversión inferior (64%).

2.2.3. Propuesta Mecanística

A la vista de los datos obtenidos, parece lógico pensar que las reacciones nitro-Mannich con nitrometano y nitroetano en presencia de NaOH o TBAF transcurran por caminos diferentes; los posibles mecanismos se recogen a continuación.

La alta selectividad observada en el *carbono que soporta el grupo sulfinamida* en la adición del anión nitronato sobre *N*-sulfiniliminas en presencia de NaOH podría atribuirse a la formación de un estado de transición rígido tipo silla (Zimmerman-Traxler). En esta especie, el metal estaría coordinado tanto al nucleófilo (nitronato) como al electrófilo (imina). La importancia del metal en la estereoselectividad ha quedado demostrada con las siguientes experiencias. Se llevó a cabo la reacción de **1a** con nitrometano y NaOH utilizando 5 eq. del éter 15-corona-5, obteniéndose una mezcla compleja en la que se pudo determinar una relación 1:1 de los isómeros nitro-Mannich. Por otra parte, distintos ensayos con hidróxidos de litio y potasio mostraron selectividades inferiores a las observadas con el sodio.

La configuración *S* del átomo de azufre sulfinílico favorecería el estado de transición **I** que daría lugar a los isómeros mayoritarios **2** y **4** (*S_s, S*). El E.T. **II** derivaría en los isómeros minoritarios **3** y **5** (*S_s, R*), que está desfavorecido por interacciones estéricas del grupo *p*-tolilo (**Figura 2.6**).

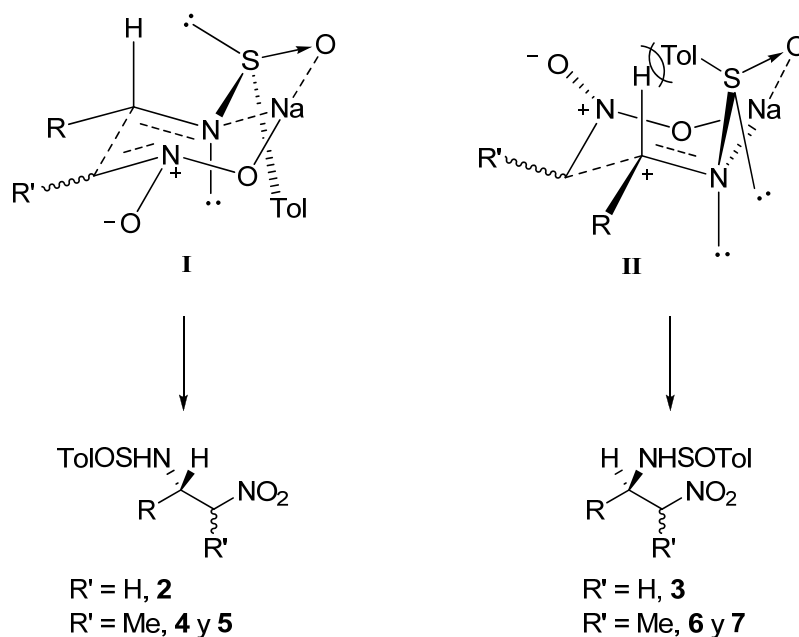


Figura 2.6. Estados de transición propuestos para la reacción de aza-Henry en presencia de NaOH.

Como se comentó anteriormente, la baja selectividad observada en el centro estereogénico que soporta el grupo nitro para las reacciones de aza-Henry con nitroetano, podría explicarse como consecuencia de un fenómeno de epimerización (**Figura 2.7**, ver también el **Esquema 2.14** y el texto relacionado).

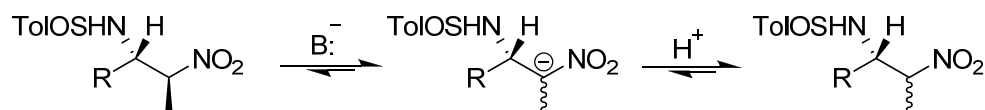


Figura 2.7. Epimerización del centro más ácido y posterior protonación del anión formado.

En cuanto a los procesos catalizados por TBAF, los elevados incrementos de reactividad podrían explicarse en base a un proceso de doble activación, en el que tanto el nitrometano como la *N*-sulfonilimina se verían favorecidos por la presencia de TBAF. En un primer momento, pensamos que el anión fluoruro (F^-) era el responsable de dicha activación. De tal modo que éste formase la base conjugada del nitrometano (activación del pronucleófilo) formando el HF que sería capaz de protonar, y por tanto, activar la

imina (electrófilo). Sin embargo, esta hipótesis no parece concordar con los datos obtenidos cuando se añaden 5 eq. de NaOH (entrada 4, **Tabla 2.2**). Los resultados siguen mostrando un incremento enorme de la velocidad de reacción, lo que sugiere un mecanismo distinto al propuesto anteriormente, ya que el posible HF generado sería instantáneamente neutralizado por los 5 eq. de NaOH.

Con la intención de corroborar la propuesta mecanística de la doble activación, decidimos llevar a cabo una serie de ensayos que nos mostrasen qué parte del catalizador resultaba esencial. De esta forma, cuando se variaron los restos unidos al átomo de nitrógeno, se obtuvieron semejantes reactividades y estereoselectividades. Sin embargo, cuando se cambió el anión F^- por Br^- (TBABr), la reacción no tuvo lugar, lo que indicaba que la fortaleza básica del anión fluoruro ($pK_a = 3,17$) era suficiente para la formación parcial del anión nitronato.

Cuando se llevó a cabo la reacción con hidróxido de tetrametilamonio, los tiempos de reacción obtenidos eran semejantes a los obtenidos con TBAF, mostrándonos que una vez superado el umbral mínimo de basicidad necesario para la formación del nucleófilo, la velocidad de reacción no dependía de la fortaleza de la base. En este caso, la base era la misma que en el caso del NaOH, sin embargo la reactividad fue tremendamente superior, por lo tanto, la principal causa debía encontrarse en el catión: el ión amonio.

Las sales de amonio cuaternarias se han empleado para catalizar multitud de reacciones, entre ellas reacciones de Henry, incluso en versión enantioselectiva.^{24,25} La activación del aldehído es atribuida a la formación de un par iónico íntimo $C=O \cdots N^+$ con el catalizador. Por tanto, una explicación similar podría proponerse para los elevados incrementos de reactividad observados con *N*-sulfiniliminas, donde el oxígeno sulfinílico podría estar implicado en dicha interacción.

²⁴ (a) Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 987. (b) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 1931 y referencias citadas aquí.

²⁵ (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414. (b) Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13000 y referencias citadas aquí.

Esta propuesta explicaría una mayor activación de las iminas con sustituyentes electrón-donadores (entrada 4, **Tabla 2.4**), y posiblemente una captura de la sal de amonio por parte del par de electrones del N del grupo CN que ralentice la reacción (entrada 2, **Tabla 2.4**).

Las estereoselectividades observadas en la reacciones con TBAF podrían comprenderse admitiendo un estado de transición de tipo **III** y **IV** (**Figura 2.8**), estando la conformación *s-cis* ligeramente favorecida sobre la *s-trans* donde el ataque del nitronato se produciría por la cara inferior proporcionando el isómero (*Ss*, *R*) como mayoritario.

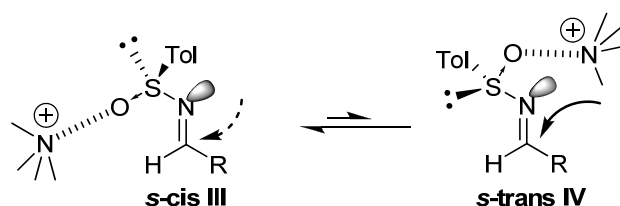
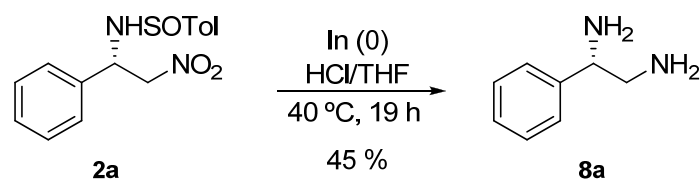


Figura 2.8. Estados de transición propuestos para las reacciones con TBAF.

2.2.4. Transformaciones sencillas

Como se comentó en la introducción, las β -nitroaminas son sustratos de indudable interés sintético dada su enorme versatilidad. De este modo y una vez desarrollada la metodología para la obtención de éstas, llevamos a cabo una serie de manipulaciones sintéticas que nos permitieron llegar a productos diferentemente funcionalizados.

En este sentido, el tratamiento de la β -nitrosulfinamida **2a** con 9 eq. de $\text{In}(0)$ en una mezcla 1:1 de THF/HCl a 40 °C, condujo a la diamina **8a** con un rendimiento sin optimizar del 45% tras purificación por columna Variant-SCX (**Esquema 2.15**).



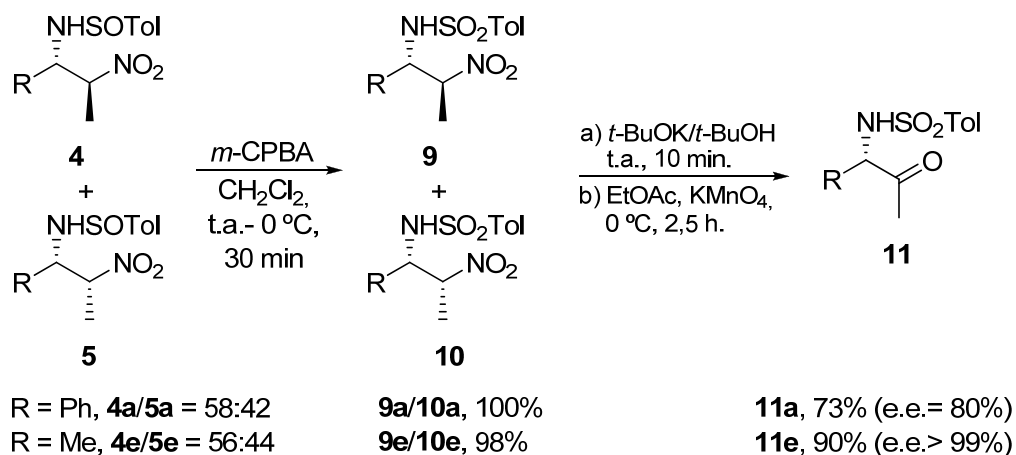
Esquema 2.15. Obtención de 1,2-diaminas por reducción con In (0) de β -nitroaminas.

Otra transformación interesante sería la conversión del grupo nitro en carbonilo. En el caso de las nitroaminas derivadas de nitroetano, el centro quiral en alfa al grupo nitro sería destruido y podría utilizarse la mezcla de diastereoisómeros en este centro. Sin embargo, todos los intentos por transformar el grupo nitro de las nitroaminas **4** y **5** en una función carbonilo resultaron fallidos. No obstante, los susodichos compuestos carbonílicos fueron accesibles a partir de las correspondientes sulfonil β -nitroaminas **9** y **10**, preparadas por oxidación con *m*-CPBA a partir de **4** y **5** de forma cuantitativa (**Esquema 2.16**). De esta forma, la reacción de una mezcla de **9a** y **10a** con *t*-BuOK/*t*-BuOH, y posterior adición de KMnO_4 dio lugar a la correspondiente cetona **11a** con 73% de rendimiento y 80% de e.e.²⁶ La pérdida observada en la pureza óptica de los productos podría ser consecuencia de una epimerización del centro estereogénico una vez que la cetona se ha formado, dada la acidez de la posición α .²⁷

Esta acidez es menor cuando R es alifático, por lo que la cetona **11e** se obtuvo ópticamente pura (e.e. > 99%) siguiendo el mismo procedimiento a partir de las β -nitroaminas **4e** y **5e** (**Esquema 2.16**). Por lo tanto, teniendo en cuenta que **4** y **5** se pueden obtener puras como una mezcla, por precipitación en éter del bruto de reacción, es interesante remarcar que es posible obtener las cetonas **11a** y **11e** con un 51 y un 63% de rendimiento, respectivamente, a partir de las correspondientes *N*-sulfoniliminas **1a** y **1e**, tras una única purificación cromatográfica final.

²⁶ Kornblum, N.; Ericson, A. S.; Nelly, W. J.; Henggeler, B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4534.

²⁷ La cetona **8a** se encuentra descrita en: (a) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Liu, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3393; (b) Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Moller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 557.



Esquema 2.16. Preparación de α -aminocetonas a partir de *N*-sulfinil β -nitroaminas.

Otra transformación sintética que permitió la preparación de otro tipo de funcionalidades se obtuvo al emplear amalgama de aluminio como agente reductor del grupo nitro (**Tabla 2.6**).²⁸ En este caso, las hidroxilaminas **12** y **13** se obtuvieron diastereoisoméricamente puras tras previa separación cromatográfica de las nitroaminas **4** y **5**.

²⁸ (a) Corey, E. J.; Vlatts, I.; Andersen, N. H.; Hardin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245; (b) Nakagawa, M.; Kodato, S.; Kakayama, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6281. Para ver una publicación tratando las dificultades de reducción del grupo nitro: Anderson, J. C.; Chapman, H. A. *Synthesis* **2006**, 3309.

Tabla 2.6. Síntesis de diferentes hidroxilaminas (**12-13**) a partir de los productos obtenidos en la reacción de aza-Henry (**4-5**).

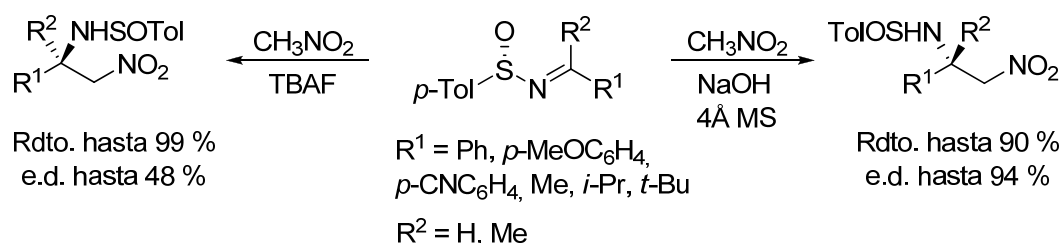
$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 \\ \\ \text{4 o 5} \end{array} & \xrightarrow[\text{THF/H}_2\text{O (9:1), t.a., 40 min.}]{\text{Al/Hg (3 eq.)}} & \begin{array}{c} \text{NHSO}_2\text{Tol} \\ \\ \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHOH} \\ \\ \text{12 o 13} \end{array} \end{array} $			
Entrada	Sustrato inicial	Producto	Rdto. (%)
1	$ \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 \\ \\ \text{4a} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHOH} \\ \\ \text{12a} \end{array} $	63
2	$ \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 \\ \\ \text{5a} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \\ \\ \text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHOH} \\ \\ \text{13a} \end{array} $	89
3	$ \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \quad \text{NHSOTol} \\ \quad \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 + \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NO}_2 \\ \quad \\ \text{4f/5f (93:7)} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{NHSOTol} \\ \\ \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NHOH} \\ \\ \text{12f} \end{array} $	48

De este modo, los compuestos **4a** y **5a** se trataron de forma independiente con amalgama de aluminio (3 eq.) en THF/H₂O a t.a. durante 40 minutos, dando lugar a las correspondientes hidroxilaminas con un rendimiento del 63% para **12a** y del 89% para **13a** tras columna cromatográfica (ver entradas 1 y 2).

Así mismo, una mezcla de las β-nitroaminas alifáticas **4f/5f** en proporción 93:7, se sometió a las mismas condiciones de reacción, obteniéndose la hidroxilamina **12f** con un 48% de rendimiento tras purificación cromatográfica (entrada 3).

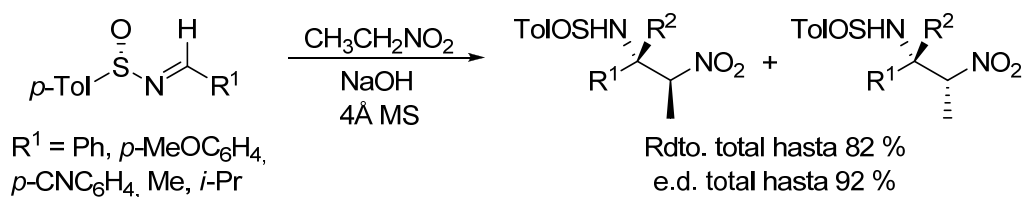
2.3. Conclusiones

De los resultados obtenidos en esta primera parte de la Memoria, se puede concluir que las *N*-sulfiniliminas derivadas de aldehídos y cetonas, tanto aromáticas como alifáticas, reaccionan con nitrometano con altas diastereoselectividades en presencia de NaOH para proporcionar una gran variedad de β-nitroaminas ópticamente puras, no accesibles por las metodologías anteriormente descritas. Los diastereoisómeros pueden separarse por simple cristalización en éter. Así mismo, la diastereoselectividad de las reacciones puede invertirse utilizando TBAF como reactivo (**Esquema 2.17**).



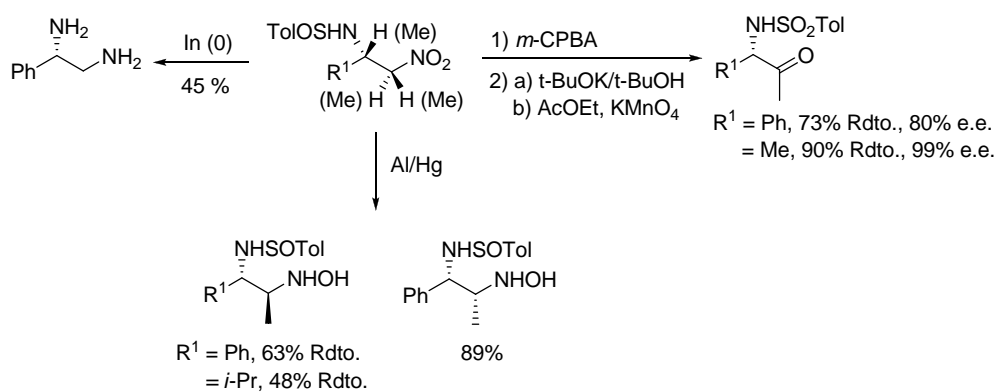
Esquema 2.17. Adición de nitrometano sobre *N*-sulfiniliminas y *N*-sulfinilcetiminas con NaOH o TBAF.

En el caso de las reacciones de aza-Henry con nitroetano y NaOH, el método resulta igualmente eficaz en la adición sobre *N*-sulfiniliminas derivadas de aldehídos (**Esquema 2.18**). El proceso tiene lugar con un elevado control de la configuración del carbono que soporta el grupo sulfinamida, sin embargo, un proceso de epimerización en el centro estereogénico contiguo provoca la obtención de dos diastereoisómeros mayoritarios.



Esquema 2.18. Reacción de aza-Henry entre *N*-sulfiniliminas con nitroetano en presencia de NaOH.

Algunas manipulaciones sintéticas sobre las β -nitroaminas obtenidas resaltan el interés del método desarrollado. De esta forma, a partir de los productos de reacción de nitro-Mannich, se han sintetizado 1,2-diaminas y β -amino hidroxilaminas, así como α -cetoaminas (**Esquema 2.19**).



Esquema 2.19. Transformaciones sintéticas llevadas a cabo sobre las β -nitroaminas obtenidas en las reacciones de aza-Henry con nitrometano y nitroetano.

2.4. Bibliografía

1. Análisis del nº de publicaciones hasta 2004 obtenido al buscar cada una de las reacciones en la plataforma *SciFinder*.

2. Henry, L. *Bull. Cl. Sci., Acad. R. Belg.* **1896**, 32, 33. Hurd, C. D.; Strong, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4813.

3. Adams., H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell. A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9932.

4. Anderson, J. C.; Peace, S.; Pih, S. *Synlett* **2000**, 6, 850. c) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 549.

5. Qian, C.; Gao, F.; Chen, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4673.

6. Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capito, E.; Dessole, G.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8168.

7. a) Yamada, K.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem.. Int. Ed.* **1999**, 38, 3504. b) Yamada, K.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980.

8. a) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen. K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5843. b) Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2992.

9. Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3418.

10. Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 625.

11. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 3, 1362.

12. K. R. Knudsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1362

13. J. C. Anderson, G. P. Howell, R. M. Lawrence, C. S. Wilson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665.
14. Baricordi, N.; Benetti, S.; Biondini, G.; De Risib, C.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1373.
15. a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; Lopez, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117. b) Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023. c) Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302.
16. Para ver métodos organocatalíticos: a) Bernardi, L.; Fini, F.; Herrera, R. P.; Ricci, A.; Sgarzani, V. *Tetrahedron*, **2005**, *62*, 375. b) Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466. c) Bode, C. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11499. d) Chang, Y.; Yang, J.; Dang, J.; Xue, Y. *Synlett*, **2007**, *14*, 2283. e) Rueping, M.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731. f) Wang, C.; Zhou, Z.; Tang, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707. g) Wang, .; Dong, X.; Zhang, Z.; Xue, Z.; Teng, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606. h) Uraguchi, D.; Koshimoto, K.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10878. i) Rampalakos, C.; Wulff, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785. j) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397. k) Han, B.; Liu, Q.; Li, R.; Tian, X.; Xiong, X.; Deng, J.; Chen, Y. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8094.
17. Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975.
18. a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622. b) Gomez-Bengoa, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955.
19. Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900.
20. Tan, C.; Liu, X.; Wang, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5305.

21. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. J. *Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1403.
22. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 179.
23. El empleo de otros ácidos de Lewis como CuF_2 , $\text{Cu}(\text{AcOEt})_2$, $\text{Yb}(\text{Cl})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ no proporcionó mejores resultados.
24. (a) Hanessian, S.; Devasthale, P. V. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 987. (b) Corey, E. J.; Zhang, F.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1931 y referencias citadas aquí.
25. (a) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414. (b) Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000 y referencias citadas aquí.
26. Kornblum, N.; Ericson, A. S.; Nelly, W. J.; Henggeler, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4534.
- 27 La cetona **8a** se encuentra descrita en: (a) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Liu, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3393; (b) Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Moller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 557.
28. (a) Corey, E. J.; Vlattas, I.; Andersen, N. H.; Hardin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245; (b) Nakagawa, M.; Kodato, S.; Kakayama, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6281. Para ver una publicación tratando las dificultades de reducción del grupo nitro: Anderson, J. C.; Chapman, H. A. *Synthesis* **2006**, 3309.

PARTE I

Capítulo 3

APLICACIÓN DE LA METODOLOGÍA A LA SÍNTESIS DEL TAMIFLU

Introducción

La gripe aviar H5N1, se originó en aves de corral en Hong Kong en 1997, ha infectado a alrededor de 100 humanos y mostrado una tasa de mortalidad del 50%. El virus aislado es puramente de origen aviar, es decir, no es un virus recombinante (producto de una recombinación entre virus humanos conocidos y virus aviares) y, por tanto, no se propaga de humano a humano. Sin embargo, existe el temor de que una forma mutada de este virus pueda llevar a una nueva pandemia.

Los virus de la gripe A, B y C son virus de ARN. Los virus de tipo A se clasifican en subtipos en función a dos proteínas existentes en la superficie de los mismos: la hemaglutina (H) y la neuraminidasa (N). Hay 16 tipos subtipos diferentes de H y 9 de N. Los subtipos de virus de la gripe de tipo A que afectan a los humanos son A H1N1 y A H3N2. Los virus de tipo B no se dividen en subtipos.

Dada la alta frecuencia de mutación de los virus de la gripe, un fármaco efectivo contra la enfermedad debería tener como objetivo un proceso molecular fundamental que sea esencial y específico para el ciclo de la vida del virus. Este principio se basa en la hipótesis de que las estructuras de las proteínas fundamentales (o sus dominios) se conservan incluso en virus mutantes. La neuraminidasa pertenece a esta clase de proteínas víricas y cataliza la ruptura del enlace glicosídico entre ácidos salicílicos en las glicoproteínas, liberando el virus de la superficie celular de la célula huésped. Este proceso resulta esencial en la propagación de la infección (Ilustración 3.1). Como cabía esperar, el sitio activo de la N se conserva altamente en todos las cepas A y B del virus de la gripe, convirtiéndose por tanto en un objetivo para el desarrollo de fármacos para la gripe con un amplio espectro.

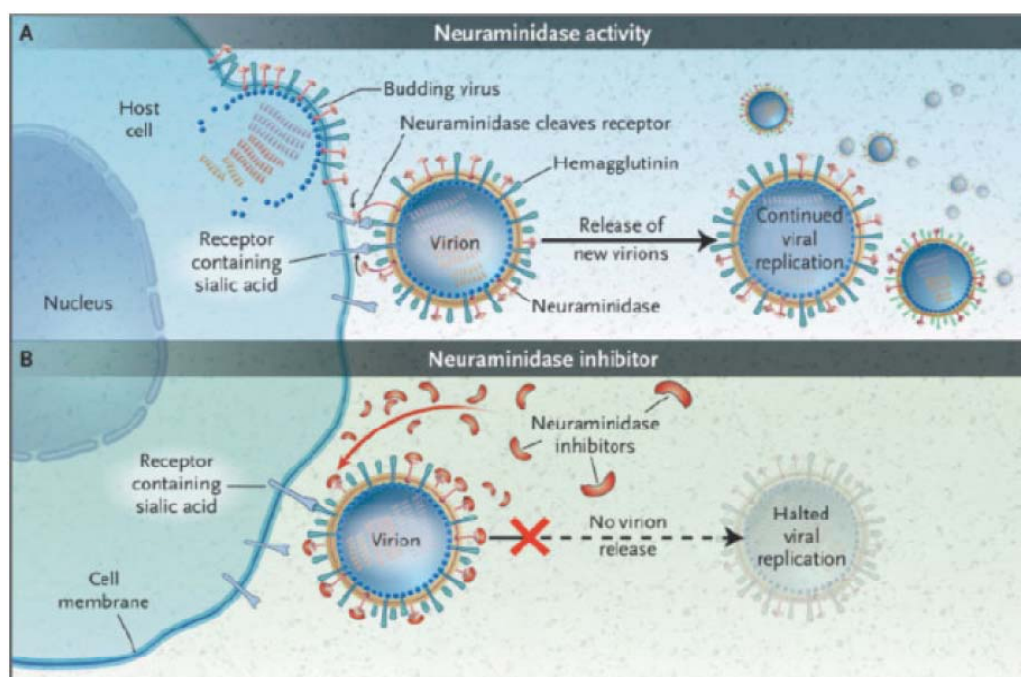
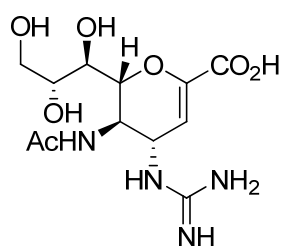
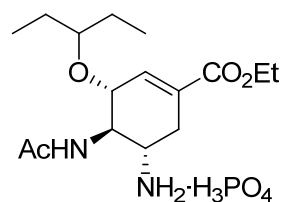


Ilustración 3.1. Actividad de la neuraminidasa y modo de acción de su inhibidor.

La estructura de rayos X del complejo N-ácido salicílico proporciona información estructural a nivel molecular para el diseño de inhibidores de la N. De hecho, dos de estos inhibidores se encuentran en el mercado: Zanamivir (GSK's Relenza) en julio de 1999, y el (-)-oseltamivir fosfato **14** (Gilead's Tamiflu, comercializado también por Roche) en octubre de 1999.



Zanamivir



(-)-Oseltamivir fosfato **14** (Tamiflu)

Figura 3.1. Fármacos comerciales para combatir la gripe aviar.

Zanamivir tiene una baja biodisponibilidad y se administra por inhalación, lo que puede causar problemas en pacientes con enfermedades respiratorias. Por el contrario, el oseltamivir fosfato **14** se administra en cápsulas y tiene una alta biodisponibilidad. En realidad, este último es un profármaco, ya que su función éster se hidroliza en vivo, siendo el ácido el verdadero compuesto activo. Ambos inhibidores son activos in vitro contra todas las cepas conocidas de la gripe, incluyendo la cepa aviar H5N1.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el almacenamiento de estos fármacos es el único modo de defensa que existe actualmente contra una pandemia. De esta forma, y aunque estas moléculas son relativamente pequeñas, el desarrollo de una síntesis práctica que pueda proporcionar la cantidad mundial requerida resulta retador.

Fruto de este objetivo, a lo largo de estos años se han desarrollado diferentes estrategias sintéticas para la síntesis del (-)-oseltamivir fosfato (Tamiflu), pero antes de comentarlas se mostrará el proceso industrial actual para su preparación.

3.1. Antecedentes: otras síntesis del Tamiflu



El proceso industrial actual de obtención del oseltamivir fosfato (**14**) se muestra en el **Esquema 3.1.**¹

No hay que olvidar que el propósito de un proceso químico es obtener el compuesto deseado en grandes cantidades (a escala de toneladas), con la mayor efectividad posible y sin usar reactivos tóxicos ni peligrosos.

¹ a) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545. b) Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. G. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266.

Roche seleccionó el ácido shikimico (**15**) como material de partida para su síntesis a gran escala, ya que, bien sea mediante extracción de anís estrellado (1 kg de **15** a partir de 30 kg de planta deshidratada) o bien mediante fermentación empleando *E. coli* modificada genéticamente, su disponibilidad a escala nacional estaba asegurada, pero no a escala mundial (**Esquema 3.1**).

Por lo tanto, partiendo de **15** la molécula ya posee la estructura de ciclohexeno carboxilato. El resto de transformaciones van encaminadas a la formación de la diamina y del éter de 3-pentilo con la estereoquímica adecuada. Además, esta estrategia aprovecha la etapa de protección de los dioles para la introducción del grupo pentanol por apertura reductora del cetal **17**.

No obstante, el intermedio **17** se sintetizó indirectamente a partir de **15** mediante el acetónido cristalino **16**, ya que la pureza del compuesto **15** varía entre el 85 y el 99% (el resto son diferentes tipos de impurezas). Si el compuesto **15** se protegiera formando el correspondiente pentilidenacetal, al llegar al intermedio **19** la pureza del mismo no sería óptima.

La esterificación de **15**, seguida por la formación del acetónido en los C-3,4-*cis*-hidroxilos, y posterior mesilación del hidroxilo libre en C-5, dio lugar a **16** con un rendimiento elevado. Este compuesto se purificó por recristalización en MeOH. Seguidamente, el sustrato **17** se obtuvo tras transcetalización en presencia de 3-pentanona y una cantidad catalítica de ácido triflico.



Esquema 3.1. Síntesis desarrollada en los laboratorios Roche.

La apertura reductora y regioselectiva del cetal se llevó a cabo con Et_3SiH y TiCl_4 en diclorometano a $-35\text{ }^\circ\text{C}$. Así, **18a** se obtuvo predominantemente (32:1) con un rendimiento alto, y se transformó en el epóxido **19** en condiciones básicas. Una cristalización en hexano permitió obtener **19** totalmente puro con un 80% de rendimiento para las dos etapas.

A continuación, una reacción de apertura del epóxido **19** con NaN_3 dio lugar a una mezcla 9:1 de los azido alcoholes isoméricos **20** y **21**. Estos se transformaron en la misma aziridina **26** mediante un proceso de tres etapas que incluye una reacción de Staudinger, migración del trifenilfosfonio correspondiente al átomo de oxígeno en C-4 y ataque $\text{S}_\text{N}2$ del átomo de nitrógeno para expulsar óxido de trifenilfosfina.

La adición sobre la mezcla de reacción que contiene la aziridina **26** de NaN_3 y H_2SO_4 a $35\text{ }^\circ\text{C}$, permitió obtener la correspondiente azido amina en un solo paso (one-pot) desde **20** y **21**. El compuesto **27** se obtuvo tras *N*-acetilación. Una reducción de Staudinger de la azida con PBU_3 seguida por la formación de la sal, dio lugar, tras purificación por recristalización en EtOH, al oseltamivir fosfato **14**.

Aunque esta ruta sintética permite producir oseltamivir fosfato en escala de toneladas, existen dos posibles inconvenientes: i) el empleo de intermedios de tipo azida, ya que son potencialmente explosivos, y ii) la imposibilidad de acceder a un ácido shikímico de pureza adecuada.

En este sentido, y aunque aquí no se comentarán, los propios investigadores de Roche han desarrollado otras rutas con la intención de solventar estos problemas.² En una de ellas se lleva a cabo una síntesis alternativa que evita el empleo de azidas y en

² a) Harrington, P. J.; Brown, J. D.; Foderaro, T.; Hughes, R. C. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 86.
b) Para una ruta sin el empleo de azidas, ver: Karpf, M.; Trussardi, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2044. Para un resumen del trabajo de investigación y desarrollo llevado a cabo por Roche, ver: c) Abrecht, S.; Harrington, P.; Iding, H.; Karpf, M.; Trussardi, R.; Wirz, B.; Zutter, U. *Chimia* **2004**, *58*, 621.. d) Abrecht, S.; Federspiel, M. C.; Estermann, H.; Fischer, R.; Karpf, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Trussardi, R.; Zutter, U. *Chimia* **2007**, *61*, 93.

otra se evita el uso del ácido shikímico al llevar a cabo una reacción de Diels-Alder al inicio de la síntesis.

Como consecuencia del temor a una pandemia, la demanda de oseltamivir fosfato creció, lo que provocó que la comunidad química incrementase sus esfuerzos por proveer suficiente ácido shikímico y quínico mediante mejoras en su aislamiento, fermentación o síntesis. Así mismo, se intentaron desarrollar nuevas rutas sintéticas que no implicasen productos naturales complejos como precursores, sino materias primas baratas e indiscutiblemente accesibles.³

Dado que existe un artículo de revisión reciente que recoge prácticamente todas las síntesis publicadas hasta ahora, en este apartado hemos recogido en una tabla un análisis sobre el nº de etapas, rendimientos y accesibilidad de los sustratos de partida, así como el uso o no de azidas de cada síntesis. Posteriormente hemos intentado hacer un balance global lo más gráfico posible de las estrategias utilizadas. Finalmente comentaremos con más detalle únicamente aquellas síntesis que hemos considerado más eficientes.

En la **Tabla 3.1** se recogen algunos datos esenciales de las rutas sintéticas desarrolladas hasta este momento, donde en la primera entrada se recoge el proceso industrial comentado anteriormente. Hubo que esperar hasta el 2006 para que los químicos sintéticos del mundo académico hicieran sus aportaciones, cuyo objetivo común era evitar el empleo del ácido shikímico y la manipulación de reactivos o intermedios de tipo azida, potencialmente peligrosos, aunque algunos no lo consiguieron (entradas 3, 5 y 8). Las síntesis más cortas oscilan entre las 8 etapas de Trost y las 12 etapas de Corey o Shibasaki, siendo éstas, las que mayor rendimiento alcanzan (16-30 %, entradas 2, 7, 8 y 9).

³ A) Farina, V.; Brown, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330. b) Shibasaki, M.; Kanai, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839.

Tabla 3.1. Características principales de las diferentes síntesis de oseltamivir fosfato.

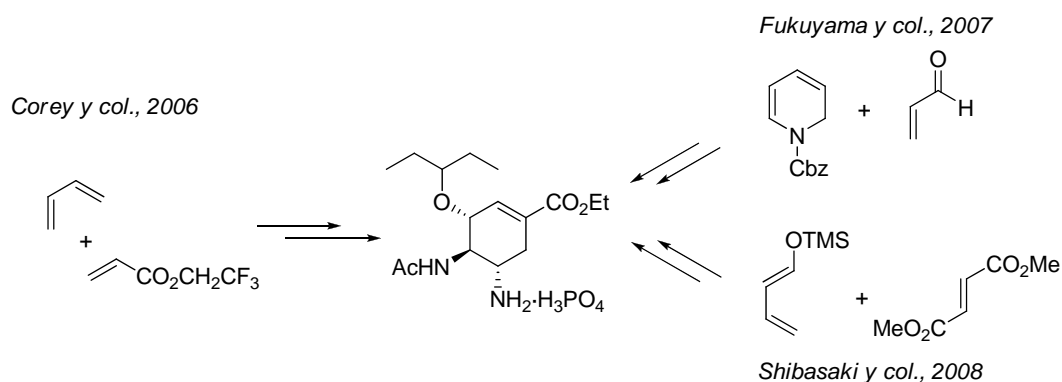
Entrada	Año	Autor	Etapas clave(s)	¿Azidas?	¿Reactivos Accesibles?	Nº etapas	Rdto.(%)
1	1999	Roche	- Apertura reductora regioselectiva - Reacción de Staudinger	sí	no	11-12	20-21
2	2006	Corey	- Diels-Alder catalítica y enantioselectiva - Bromolactamización - Bromoamidación estereoselectiva	no	sí	12	30
3	2006	Shibasaki	- Apertura catalítica y asimétrica de <i>meso</i> -aziridinas	sí	sí	17	1
4	2007	Fukuyama	- Diels-Alder catalítica y enantioselectiva	no	sí	14	6
5	2007	Kann	- Aminación estereoselectiva de un complejo de Fe	sí	sí	16	4
6	2007	Fang	Reacción de Horner-Wadsworth-Emons intramolecular	no	sí	17	5,6-13,5
7	2008	Trost	- Aminación alílica asimétrica catalizada por Pd - Aziridinización catalítica	no	sí/no	8	30
8	2008	Roche	- Hidrogenación catalítica - Desimetrización enzimática	sí	sí	10	30
9	2008	Fang	- Bromoacetamidación regio- y estereoselectiva	no	sí	11	22
10	2008	Shibasaki	- Diels-Alder catalítica y enantioselectiva - Transposición de Curtius - Sustitución alílica con Pd	no	sí	12	16

En los siguientes esquemas se esbozan las estrategias descritas hasta el momento, clasificadas en tres grupos, y comentadas en detalle aquellas más interesantes.

- ✓ Diels-Alder
- ✓ Síntesis lineal y posterior ciclación
- ✓ Derivatizaciones sobre un ciclo

Diels-Alder

Al tratarse de un ciclo de seis miembros, lógicamente una de las estrategias elegidas es la reacción de Diels-Alder enantioselectiva. Posteriores transformaciones de los grupos introducidos conducirán al agrupamiento de tipo 1,2-diamina con la estereoquímica adecuada. Esta estrategia se ha utilizado en tres de las síntesis existentes. (**Esquema 3.2**).



Esquema 3.2. Sustratos de partida empleados en las estrategias que utilizan una reacción de Diels-Alder para formar el núcleo de ciclohexeno.

El primer trabajo académico en tiempo y a la vez destacable pertenece a Corey, quien fue capaz de sintetizar el oseltamivir fosfato **14** a partir de productos comerciales

y sencillos, sin usar azidas, en tan solo 12 etapas con un rendimiento del 30 % (**Esquema 3.3**).⁴

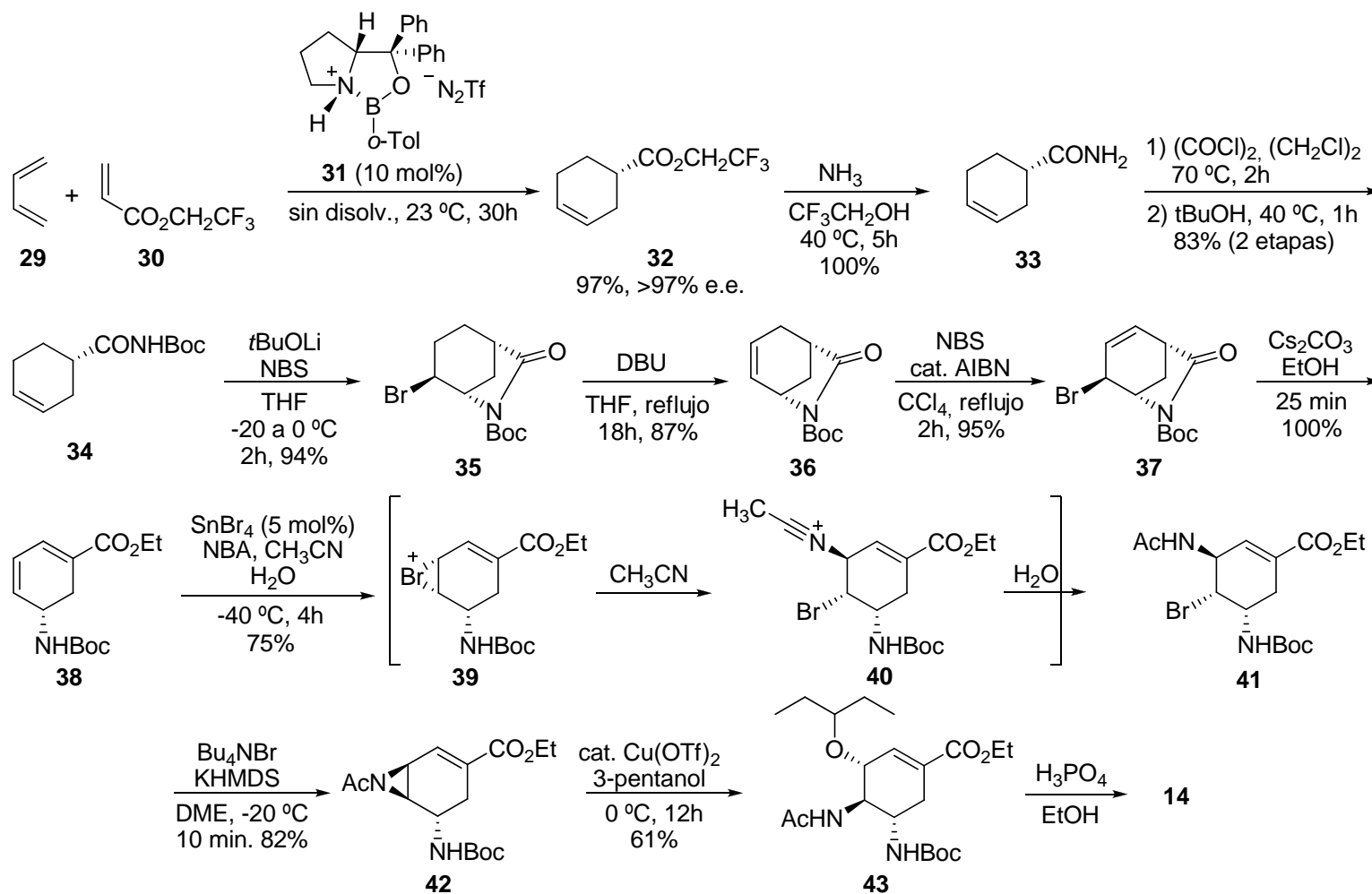
Corey comienza su síntesis con una reacción de Diels-Alder catalítica y enantioselectiva desarrollada en su grupo de investigación.⁵ Así, la reacción entre el butadieno (**29**) y el trifluoroetilacrilato (**30**) procedió en presencia de 10 mol% del catalizador oxazaborolidina **31** a temperatura ambiente y sin disolvente (tubo sellado), obteniéndose el producto **32** con 97 % de rendimiento y 97 % de e.e.

A partir de aquí, para llegar al tamiflu es necesario introducir dos grupos amino y el grupo éter. Para incorporar el primero de los nitrógenos, los autores utilizan una bromolactamización del compuesto **34**,⁵ obtenido por amonólisis y posterior protección del grupo amida.

Para introducir el resto de agrupamientos, los autores sintetizan el dieno **38** mediante una secuencia de reacciones consistentes en una eliminación, bromación alílica y eliminación, para dar lugar al susodicho producto, intermedio clave que será utilizado también en otras síntesis de diferentes formas.

⁴ Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.

⁵ El **Esquema 3.3** es una síntesis mejorada de **14** con respecto al trabajo original ref.4. El trabajo en el que se mejora la síntesis desde **32** a **35** es: Yeung, Y.-Y.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7567.



Esquema 3.3. Síntesis de Corey.

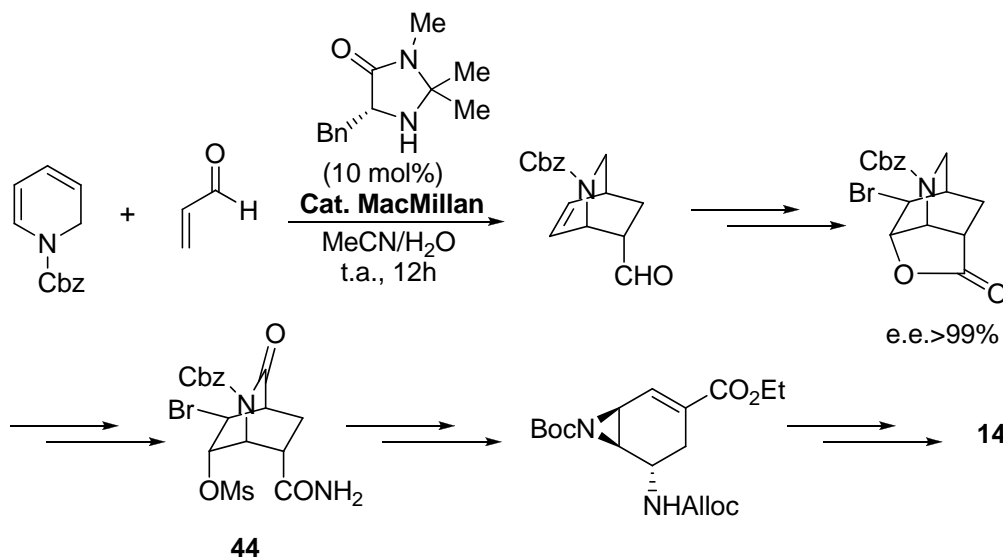
La introducción de la acetamida, se realizó mediante una elegante reacción de bromoamidación regio- y estereoselectiva desarrollada por los mismos autores, que también se empleará en otras síntesis.⁶ De esta forma, al emplear la *N*-bromoacetamida (NBA) en presencia de una cantidad catalítica de SnBr₄ en CH₃CN como disolvente sobre el compuesto **38**, se obtuvo el compuesto **41**, que deriva en la aziridina **42**, otro intermedio clave empleado en diferentes estrategias.

Por último, el (-)-oseltamivir fosfato se obtuvo por apertura de la aziridina **42** con 3-pentanol catalizada por el ácido de Lewis Cu(OTf)₂.

Otra estrategia que utiliza una reacción de Diels-Alder para formar el núcleo central de la estructura del tamiflú, el ciclohexenilcarboxilato, fue la desarrollada por Fukuyama y col.⁷ Los autores utilizan el organocatalizador de MacMillan como promotor de la reacción de adición entre un derivado de dihidropiridina y la acroleína (**Esquema 3.4**). Otros pasos claves son por ejemplo una bromolactonización que, tras apertura de la lactona formada por amonolisis, permite la introducción del segundo átomo de nitrógeno. El grupo éter se introduce mediante la adición de 3-pentanol en presencia de un ácido de Lewis, tras etanolisis de la imida **44**, que provoca una aziridinación intramolecular y una eliminación de HBr en un solo paso.

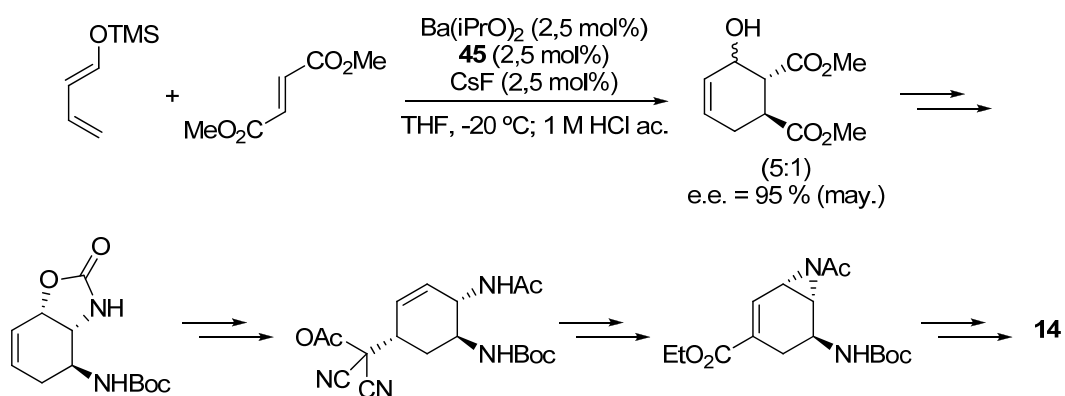
⁶ Yeung, Y.-Y.; Gao, X.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644.

⁷ Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734.



Esquema 3.4. Etapa clave en la síntesis del Tamiflu desarrollada por Fukuyama y col.

En otra estrategia de tipo Diels-Alder, Shibasaki y col.⁸ utilizan el 1-trimetilsililo-1,3-butadieno y el dimetilfumarato en presencia de un complejo de bario con el **Lig.45** para formar el ciclo de seis eslabones (**Esquema 3.5**). Otras transformaciones claves incluyen una transposición de Curtius, una adición nucleófila sobre un π -alil-Pd y una apertura de aziridina con una azida.

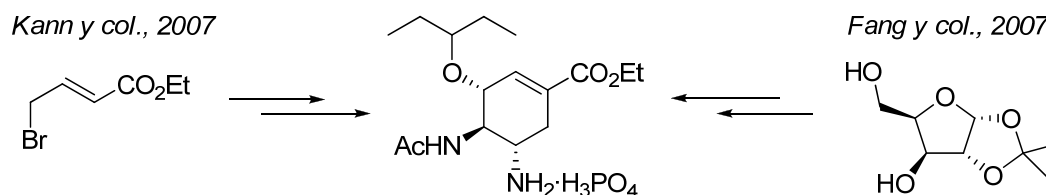


Esquema 3.5. Reacción de Diels-Alder catalizada como etapa clave en la síntesis desarrollada por Shibasaki.

⁸ Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1.

Síntesis lineal y posterior ciclación

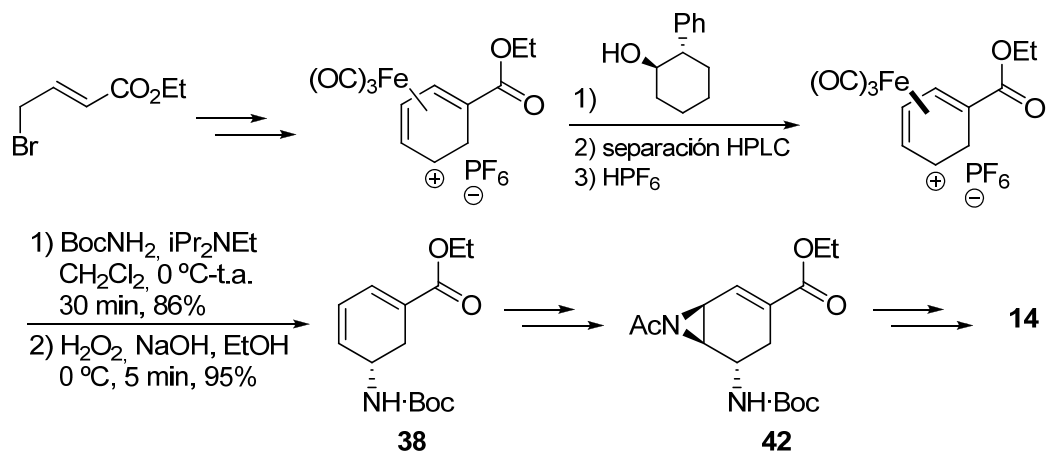
Otra tipo de aproximación se basa en la elaboración de una cadena con los grupos funcionales necesarios para originar el núcleo central mediante una reacción de ciclación (**Esquema 3.6**).



Esquema 3.6. Sustratos de partida utilizados en las estrategias que utilizan una estrategia lineal.

Por ejemplo, Kann y col.⁹ sintetizaron el tamiflu a partir del dieno **38**, intermedio utilizado por Corey en su síntesis, obtenido mediante una aminación del complejo catiónico de hierro quiral de ciclohexadienocarboxilato, que se obtuvo por separación cromatográfica por HPLC de los diastereoisómeros formados con (1*R*,2*S*)-2-fenilciclohexanol (**Esquema 3.7**). El tamiflu se obtiene a partir de la misma aziridina **42** que empleó Corey, aunque en este caso los autores llegan a ésta mediante una epoxidación y posterior apertura con azida.

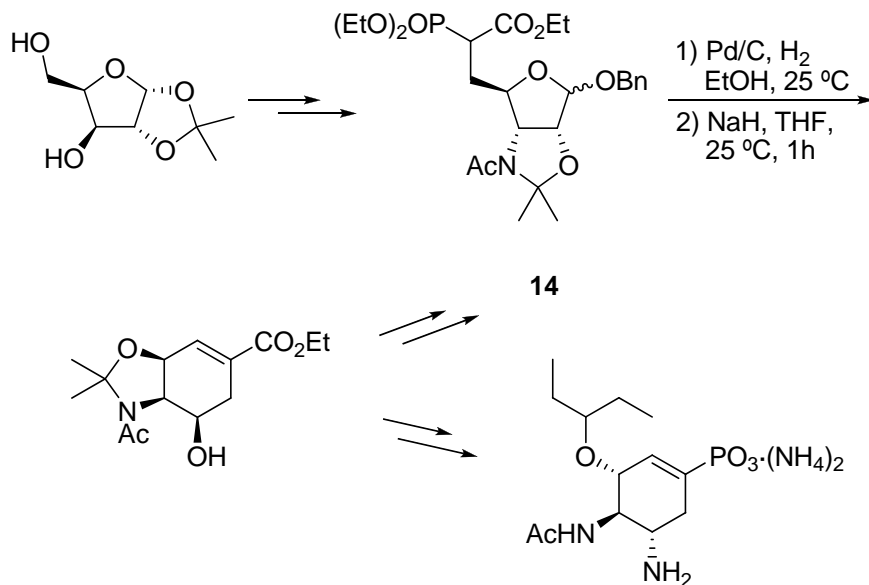
⁹ Bromfield, K. M.; Grade'n, H.; Hagberg, D. P.; Olsson, T.; Kann, N. *Chem. Commun.* **2007**, 3183.



Esquema 3.7. Etapa clave que permite formar el esqueleto central del tamiflu en la síntesis de Kann.

Otra síntesis lineal fue la desarrollada por Fang y col. en su primer trabajo.¹⁰ La etapa clave de la síntesis consiste en una reacción intramolecular de Horner-Wadsworth-Emmons empleando un derivado de la *D*-xilosa como sustrato de partida (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Aunque es la síntesis más larga (17 etapas), la estrategia permite la síntesis del tamiflu y de otros análogos como el tamiphosphor con rendimientos entre el 5 y el 14 %.

¹⁰ a) Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Hsiao, S.-C.; Su, C.-Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11892.

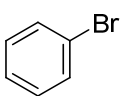


Esquema 3.8. Obtención del núcleo de ciclohexeno en la síntesis de Fang y col.

Derivatizaciones sobre un ciclo

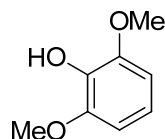
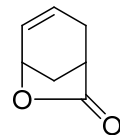
Otras estrategias parten de ciclos más o menos accesibles y/o elaborados, a los cuales se les va introduciendo el resto de grupos funcionales de la molécula objetivo (**Esquema 3.9**).

Shibasaki y col., 2006



Fang y col., 2008

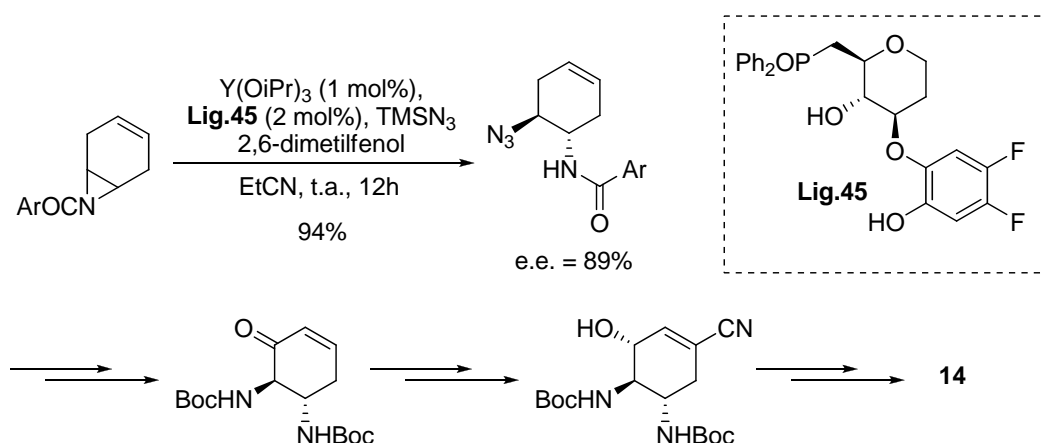
Trost y col., 2008



Roche, 2008

Esquema 3.9. Reactivos iniciales empleados en las estrategias que llevan a cabo derivatizaciones sobre un ciclo ya formado.

La primera de ellas fue de Shibasaki y col.,¹¹ quienes prepararon una aziridina *meso*- derivada del 1,4-diclohexadieno, que fue desimetrizada mediante una reacción de apertura de anillo asimétrica con trimetilsilizada y catalizada por un complejo quiral de Y (**Esquema 3.10**). El resto de funcionalidades se introducen a partir de una reacción de Staudinger, que transforma la azida en la amina, la función oxigenada en C3 se incorpora mediante una oxidación alílica, y el grupo éster en C1 por etanolisis del grupo CN introducido mediante un método propio que emplea un complejo catalítico de níquel.

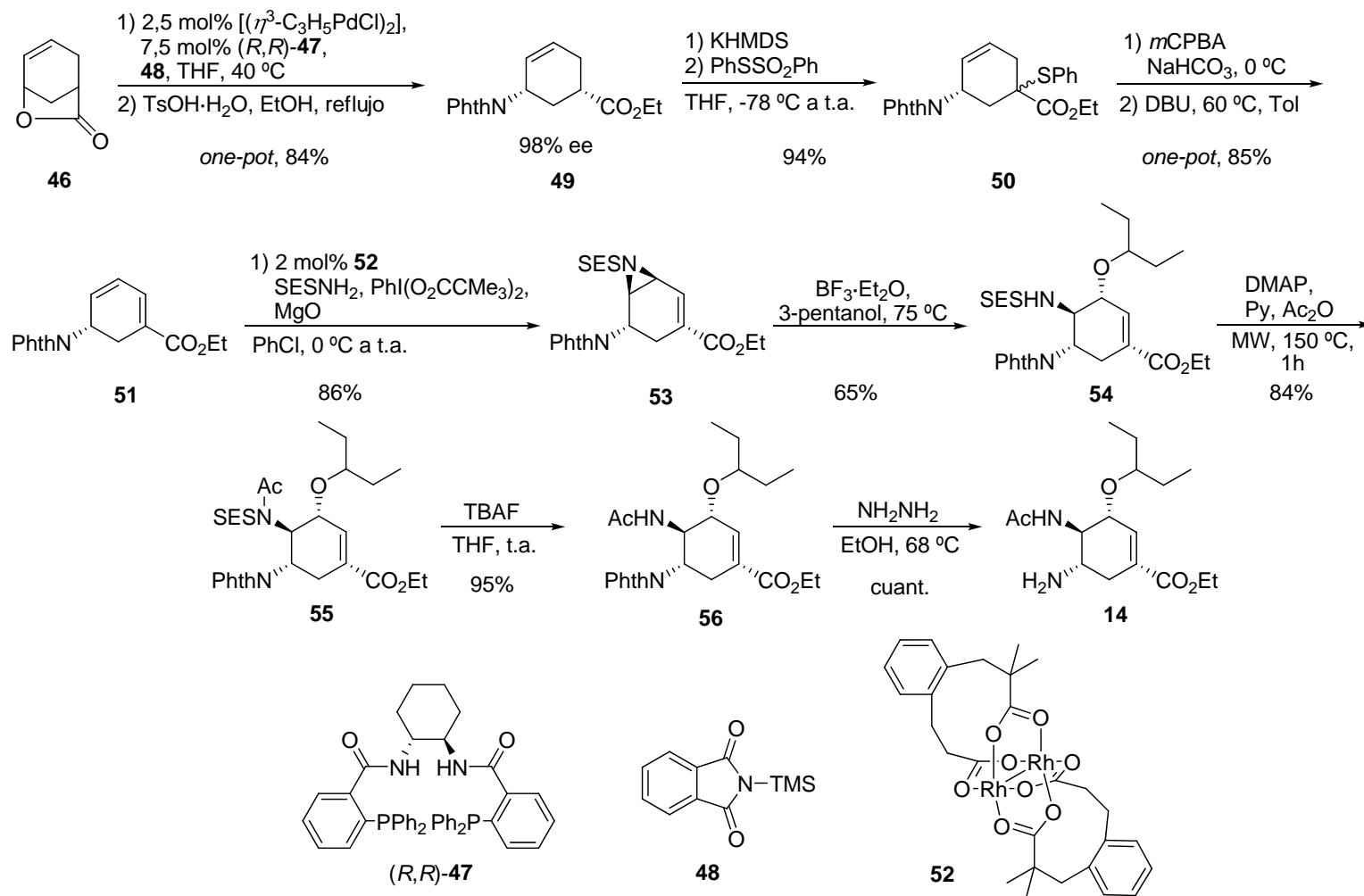


Esquema 3.10. Reacción de apertura de la *meso*-aziridina como etapa clave en la síntesis del tamiflu.

En el trabajo desarrollado por Trost y col.,¹² el oseltamivir fosfato es sintetizado en 8 etapas con un rendimiento del 30% (**Esquema 3.11**). Los intermedios clave de la síntesis son los mismos que en la estrategia de Corey, aunque para llegar a ellos utiliza una aminación alílica asimétrica catalizada por Pd y una aziridinización quimio-, regio- y estereoselectiva de un dieno.

¹¹ Shibasaki y col. han publicado varios trabajos: (a) Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312. (b) Mita, T.; Fukuda, N.; Roca, X.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 259. (c) Yamatsugu, K.; Kamijo, S.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1403. En la **Tabla 3.1** se recoge el primero de los trabajos.

¹² Trost, B. M.; Zhang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3759.



Esquema 3.11. Síntesis de Trost.

La síntesis comienza con una apertura de la lactona **46** por formación de un *p*-alilpaladio y desimetrización enantioselectiva del mismo por un nucleófilo nitrogenado,¹³ que permite introducir el grupo amino en C5, dejando a su vez el grupo éster en C1. De esta forma, tras tratamiento de la lactona racémica **46** con el catalizador formado por el ligando de Trost (*R,R*)-**47** y $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\text{PdCl})_2]$, el nucleófilo TMS-ftalimida, y posterior tratamiento del carboxilato de TMS con etanol en medio ácido, se obtuvo el compuesto **49** con 84 % de rendimiento y 98 % de exceso enantiomérico en una sola etapa.

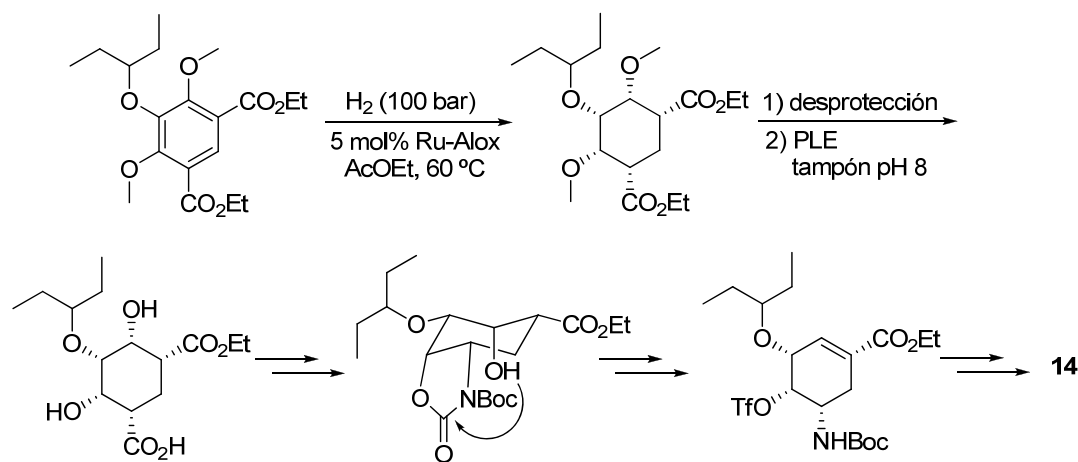
La otra etapa clave de la síntesis, la aziridinización quimio-, regio- y estereoselectiva tiene lugar sobre el dieno clave **51**, formado por introducción de un grupo tioéter, oxidación y eliminación. De esta forma, la aziridinización del doble enlace en posición γ,δ de **51** catalizada por un complejo de Rh, tiene lugar al emplear $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CCMe}_3)_2$ y la 2-(trimetilsilil)-etanosulfonamida (SESNH_2) como fuente de nitreno, $[\text{Rh}_2(\text{esp})_2]$ como catalizador, MgO como base y desecante, y clorobenceno como disolvente, obteniéndose el producto **53** como único isómero con 86 % de rendimiento, aziridina clave utilizada también en la síntesis de Corey con diferente grupo protector.

El hecho de que la SESNH_2 fuera el único reactivo válido para llevar a cabo la transformación correspondiente, implica dos etapas adicionales respecto a la de Corey para la introducción del grupo acetilo presente en la molécula final.

La estrategia de Trost para la síntesis del oseltamivir es brillante y eficaz, ya que, evitando el empleo de azidas, permite llegar al producto deseado en tan solo 8 etapas con un rendimiento del 30 %. No obstante, sería cuestionable la disponibilidad y viabilidad económica de la lactona **46** y el nucleófilo SESNH_2 para realizar esta síntesis en gran escala.

¹³ Este mismo proceso pero con nucleófilos carbonados ya había sido desarrollado por los mismos autores: a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 235. b) Trost, B.M.; Surivet, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3122.

Otra estrategia de este tipo fue la desarrollada en 2008 por los investigadores de Roche,¹⁴ que utilizaron una hidrogenación catalizada por Ru/Al₂O₃ de un diester isoftálico sustituido para obtener el núcleo de ciclohexano con todos los sustituyentes y el diester en disposición *cis*. El diester *meso* se derivó entonces a un monoácido ópticamente activo por hidrólisis enzimática, el cual sirve como intermedio clave para la síntesis del tamiflu, alcanzada tras degradación de Curtius, alcoholisis intramolecular, pérdida de CO₂ y S_N2 con NaN₃ (**Esquema 3.12**).

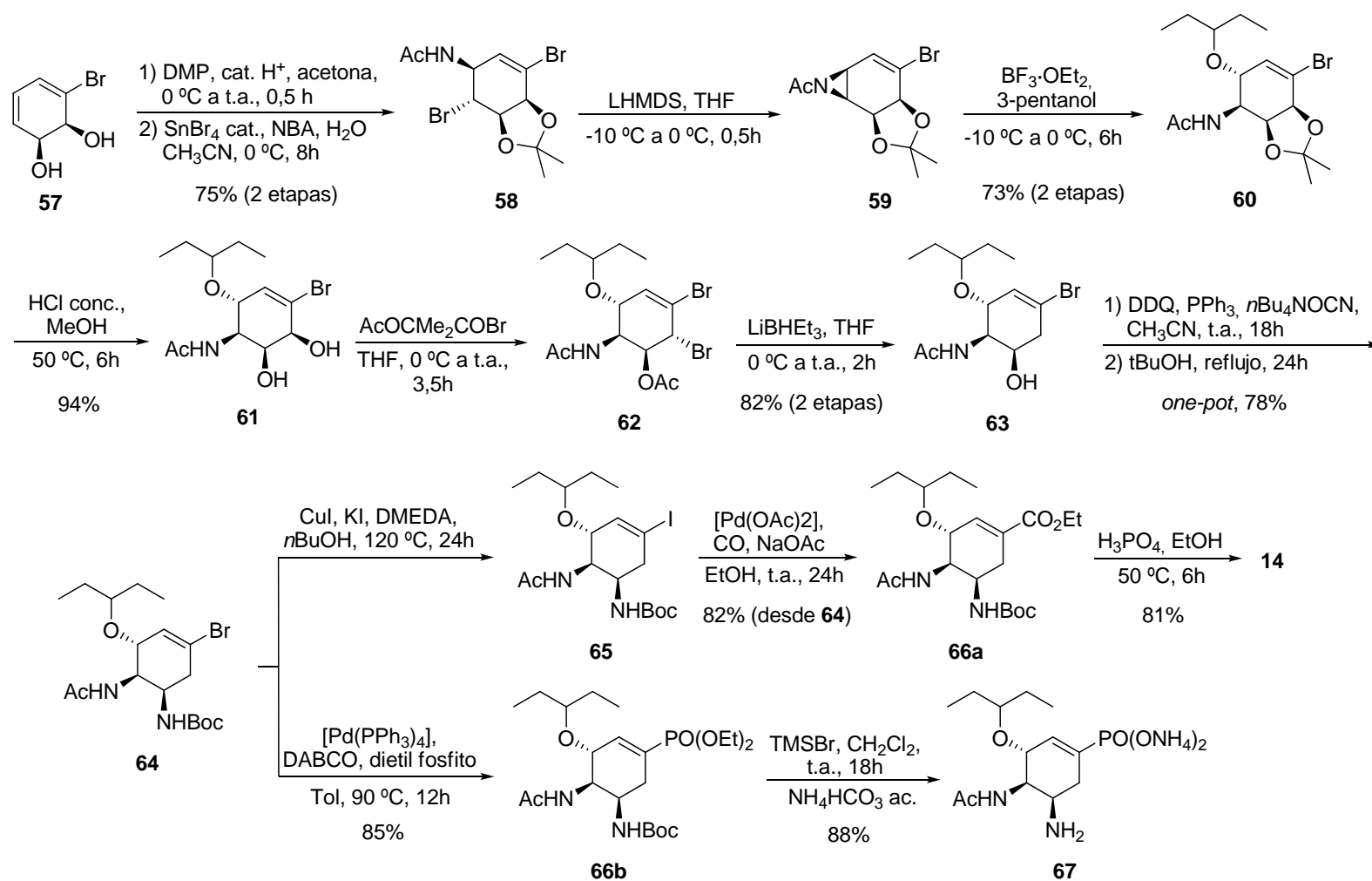


Esquema 3.12. Hidrogenación catalítica y desimetrización enzimática como etapas claves en la síntesis desarrollada en los laboratorios Roche.

La estrategia que se presentará a continuación corresponde a un segundo trabajo llevado a cabo por Fang y col. (**Esquema 3.13**).¹⁵ La importancia de esta estrategia estriba en su versatilidad, ya que permite, además de la síntesis del tamiflu en 11 etapas con un rendimiento elevado (22 %), la obtención de análogos del mismo como el tamifosfor.

¹⁴ Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4895.

¹⁵ Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5788.



Esquema 3.13. Síntesis de Fang.

Al igual que hiciera Corey primero, y Trost después, los autores identifican la utilidad de la estructura diénica para introducir el grupo amino mediante bromoacetamidación, formación de la aziridina y apertura con 3-pentanol. Así, sobre el acetónido correspondiente de **57**, que es comercial en forma enantiomérica, aunque puede prepararse en grandes cantidades por oxidación microbiana, los autores aplican la metodología desarrollada por Corey para llevar a cabo una bromoacetamidación regio- y estereoselectiva que da lugar al producto **58**.

A continuación, el grupo éter en C3 se introduce mediante adición de 3-pentanol en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ sobre la aziridina **59** previamente formada. El resto amino en C5 se introduce por una reacción de Mitsunobu en la que no se emplean ácidos, y el grupo éster mediante una reacción de carboxilación catalizada por Pd.

Para la síntesis del tamifosfor **67**, el compuesto **64** se sometió a una reacción de acoplamiento catalizada por Pd con el dietil fosfato.

La estrategia de Fang y col. cumple con los requisitos marcados en cuanto a la utilización de sustratos de partida realmente accesibles y al no empleo de azidas. Además permite obtener análogos del tamiflu que pueden crear nuevas expectativas en el tratamiento de la gripe aviar.

Síntesis de Hayashi

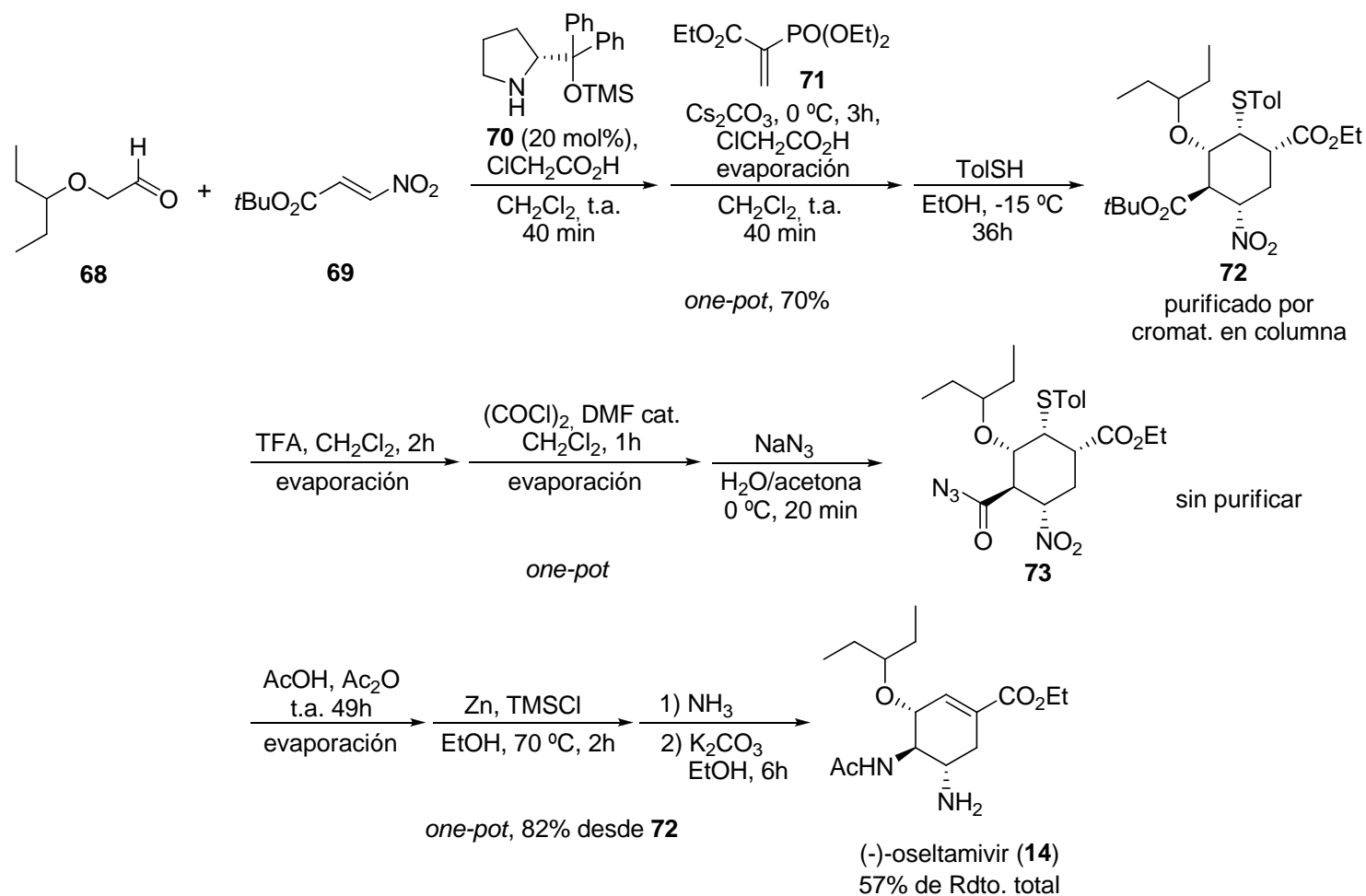
El último trabajo sobre la síntesis del tamiflu es el más eficaz, ya que en tan solo 3 etapas de laboratorio se obtiene el oseltamivir con un 57 % de rendimiento (**Esquema 3.14**). ¡Error! Marcador no definido. Su eficacia reside en la estrategia empleada para su obtención, la organocatálisis, que posibilita el desarrollo de procesos tándem que llevan a la obtención de productos altamente funcionalizados.¹⁶ De esta forma, el objetivo de los autores es conseguir en la primera etapa un intermedio de tipo

¹⁶ Ver Capítulo 1 de la parte II de la presente Tesis Doctoral.

ciclohexanocarboxilato en una sola operación,¹⁷ y a partir de aquí, llevar a cabo manipulaciones sintéticas clásicas de grupos funcionales pero también en procesos de *one-pot*.

La síntesis comienza con la reacción clave de organocatálisis catalizada por un derivado de la prolina, el difenilprolinol silil éter **70**, el cual ha proporcionado diferentes tipos de reacciones asimétricas con excelentes enantioselectividades.¹⁶ Así, el ciclohexano **72** se obtuvo con un 70 % de rendimiento en solo una etapa de laboratorio por tratamiento del alcoxialdehído **68** con el nitroalcano **69** y el catalizador **70**, posterior adición (una vez acabada la primera etapa) del vinilfosfonato derivado **71**, y, adición final del *p*-toliltiol.

¹⁷ Enders y col. prepararon un ciclohexenecarbaldehído tetrasustituido mediante una reacción dominó consistente en una reacción de Michael entre aldehídos, nitroalquenos y aldehídos α,β -insaturados: D. Enders, M. R. M. Huttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.



Esquema 3.14. Síntesis de Hayashi.

Esta etapa merece algún comentario: la reacción entre **68** y **69** es una adición de Michael catalizada por **70**; la segunda implica una reacción domino entre el producto de la reacción anterior y el vinilfosfonato **71** mediante una reacción de Michael y una reacción de Horner-Wardsworth-Emmons intramolecular que deja el ester α,β -insaturado; la última reacción es otra reacción de Michael entre el producto anterior y el tiol.

Las transformaciones que restan son la conversión del grupo *tert*-butoxicarbonil en un grupo acetilamino, y la reducción del grupo nitro en una amina libre.

La desprotección del *tert*-butiléster se llevó a cabo por tratamiento de **72** con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, y el ácido carboxílico resultante se trató con cloruro de oxalilo primero y NaN_3 en acetona después, dando lugar a la acil azida **73**. Hay que comentar que aunque se emplearon azidas, la temperatura fue baja, y la azida **73** se obtuvo suficientemente pura como para usarla en el siguiente paso sin necesidad de purificación previa, lo que disminuye posibles riesgos.

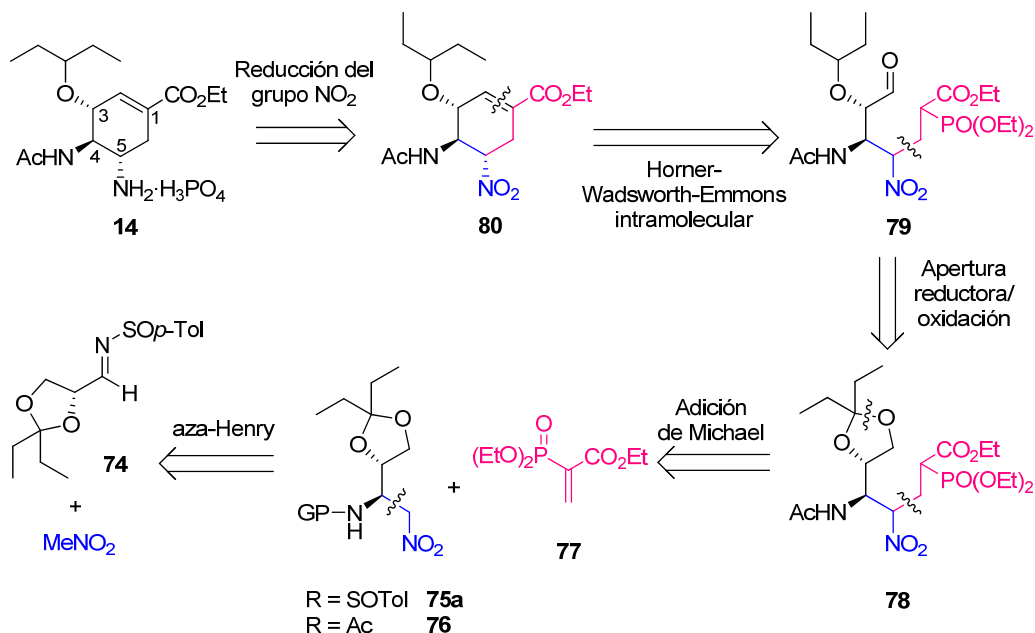
Las siguientes tres reacciones se llevaron a cabo también en una sola operación de laboratorio. Un proceso dominó consistente en una transposición de Curtius y una formación de amida tuvo lugar cuando **73** se trató con AcOH en Ac_2O a temperatura ambiente, obteniéndose la amida correspondiente (nuevamente, hay que destacar que la temperatura de la reacción, ya que se está empleando una azida). A continuación, el producto de este proceso se trató con Zn/HCl en etanol y dio lugar a la amina correspondiente. El tratamiento de la mezcla de reacción con NH_3 para formar el complejo $\text{Zn}^{\text{II}}-\text{NH}_3$, y posterior adición de K_2CO_3 permitió obtener el (-)-oseltamivir con un rendimiento del 82% desde **72** por eliminación del grupo tiol, y tras purificación por extracción ácido/base.

La estrategia desarrollada por Hayashi demuestra el poder de la organocatálisis en el desarrollo de reacciones asimétricas, ya que en tan solo 9 reacciones, 3 operaciones de laboratorio, y una purificación cromatográfica se obtiene el (-)-oseltamivir con 57% de rendimiento. Además, todos los reactivos son realmente accesibles y baratos, y no se tuvo precaución en evitar el aire o el agua del medio de las reacciones.

3.2. Resultados

Teniendo en cuenta la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación en reacciones de aza-Henry y el agrupamiento 1,2-diamina con disposición relativa *trans* presente en la estructura del (-)-oseltamivir fosfato, decidimos proponer una síntesis del mismo

empleando una reacción de aza-Henry, tal y como se presenta en el **Esquema 3.15**. El resto de conexiones que se proponen son una reacción de Michael y una ciclación de tipo Wittig intramolecular.



Esquema 3.15. Propuesta retrosintética para la síntesis del tamiflu (**14**).

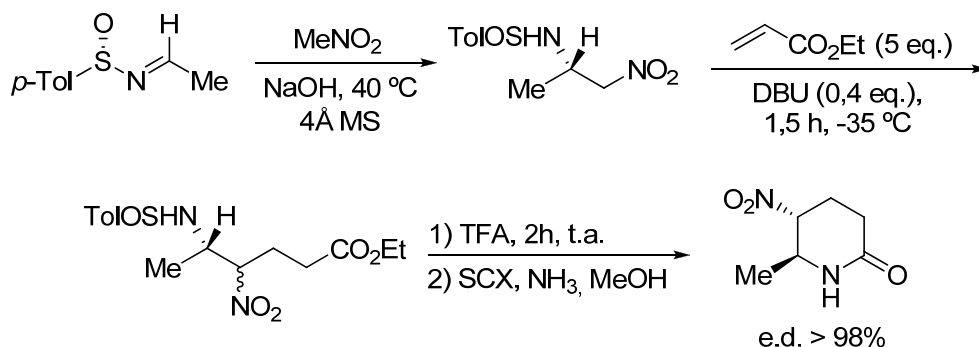
Con la intención de evitar etapas de protección y desprotección, la última etapa de la síntesis sería la reducción del grupo nitro a amina. Así mismo, la formación del ciclo de seis eslabones se llevaría a cabo mediante una reacción de ciclación intramolecular de tipo Wittig, y más concretamente, con una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del compuesto **79** (estrategia empleada con éxito en síntesis orgánica).¹⁸

El producto **79** sería accesible mediante una apertura reductora de **78** y posterior oxidación del alcohol primario resultante. El producto de adición de Michael **78** se obtendría a partir de **77** y **75** ó **76**, que presentan el agrupamiento 1,2-diamina con la disposición configuracional adecuada. Éste último sería a su vez sintetizado mediante una reacción de aza-Henry entre la *N*-sulfinilimina **74** y el nitrometano.

Cabe destacar, que en nuestro grupo de investigación la reacción de adición de Michael con sulfinilnitroaminas ha sido estudiada anteriormente en un trabajo donde se preparaban nitropiperidonas de un modo muy eficaz mediante una reacción de aza-Henry,

¹⁸ a) Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 3049. b) Kraus, G. A.; Goronga, T. *Synthesis*, **2007**, 1765.

adición de Michael y posterior ciclación intramolecular¹⁹ (**Esquema 3.16**). Tras un trabajo experimental considerable, las mejores condiciones de reacción de Michael para una variedad de sulfinilnitroaminas fueron el empleo de 5 equivalentes de aceptor y cantidad subestequiométrica de base. Éstas serán las condiciones que usaremos en nuestra síntesis.



Esquema 3.16. Metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación para la preparación de nitropiperidonas.

En este trabajo, al igual que ocurriera en el capítulo anterior sobre las reacciones de aza-Henry con nitroetano, pudo observarse un fenómeno de epimerización en el carbono que contiene el grupo nitro en el producto final. En este caso, al tratarse de un compuesto cíclico, bajo las condiciones de reacción, se obtuvo únicamente el isómero más estable de la nitropiperidona correspondiente.

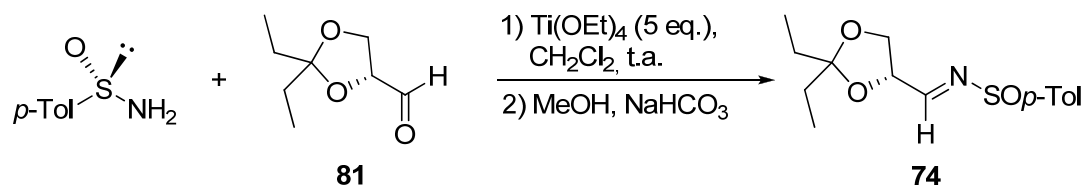
Para el caso de la síntesis del Tamiflu, cabe esperar que ocurra algo semejante, y que si bien el centro en C5 sea variable a lo largo de los intermedios de la síntesis, una vez se forme la estructura cíclica se epimerice hacia el isómero *anti* en **80**.

Por otra parte, hay que tener en cuenta, que en algún momento de la ruta sintética debe abordarse el intercambio del grupo sulfinilo por el grupo acetilo en el resto amino en C1. Por tanto, será necesario estudiar cuál es el sustrato adecuado para llevar a cabo esta transformación.

Esta propuesta sintética constituye una estrategia corta y flexible, en donde únicamente se emplean reactivos baratos, totalmente accesibles y sin peligrosidad alguna que pueda comprometer el escalado de la misma.

¹⁹ José Luis García Ruano, J. L.; de Haro, T.; Singh, R.; Cid, M. B. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1150.

La síntesis comenzó con la reacción de condensación entre la (*S*)-*N*-*p*-tolilsulfinamida y el aldehído **81** (preparado a partir del D-manitol según el método descrito en la bibliografía),²⁰ siguiendo el procedimiento experimental estándar (**Esquema 3.17**).²¹



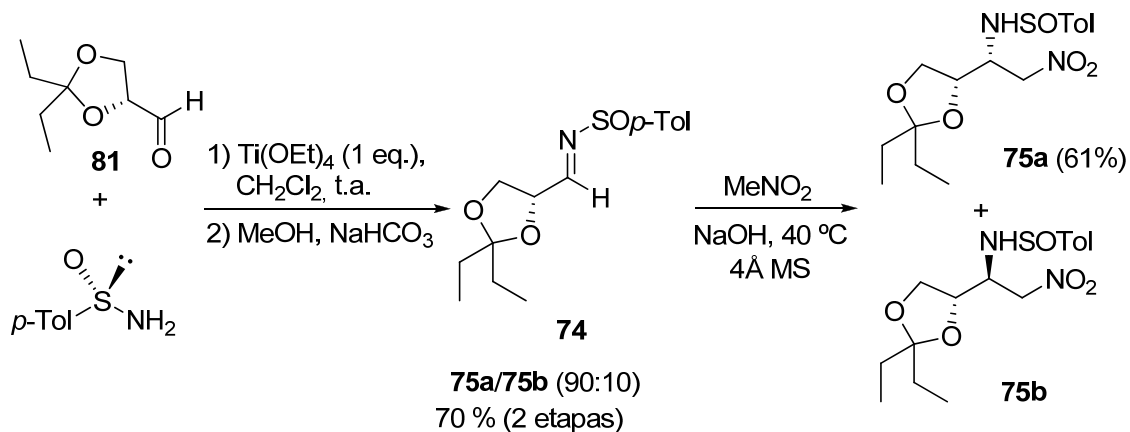
Esquema 3.17. Preparación de la *N*-sulfinilimina **74** por condensación del aldehído **81** y la *N*-sulfinamida.

El análisis por ^1H -RMN del crudo de reacción mostraba la presencia de la *N*-sulfinilimina **74** casi como único producto de la reacción, sin embargo, cualquier intento de purificación de la misma resultó infructuoso.

De este modo, llevamos a cabo la reacción de aza-Henry sin purificación previa del producto **74**, pero disminuyendo la cantidad de ácido de Lewis en el medio (**Esquema 3.18**). En presencia de 1 eq. de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, la *N*-sulfinilimina **74** se obtuvo sin problemas. Posteriormente, el crudo de reacción se trató con MeNO_2 y NaOH siguiendo la metodología mostrada en el capítulo anterior, obteniéndose los productos **75a** y **75b** como una mezcla diastereomérica en proporción 90:10. Tras separación cromatográfica, el rendimiento del producto mayoritario **75a**, que presenta la estereoquímica apropiada para la síntesis del tamiflu, fue del 61 % desde la *N*-*p*-tolilsulfinamida.

²⁰ Schmid, C. R.; Bradley, D. A. *Synthesis* **1992**, 587.

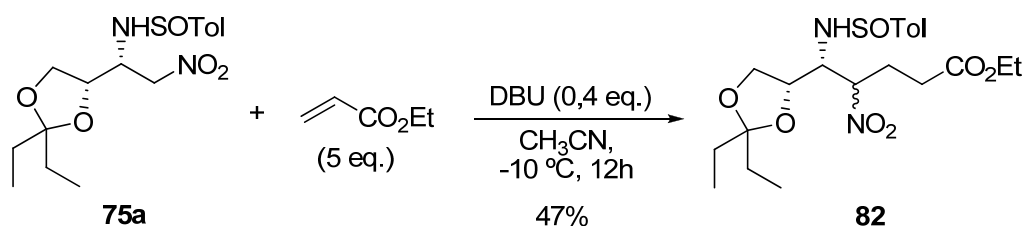
²¹ a) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1403. b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 179.



Esquema 3.18. Formación del agrupamiento 1,2-diamina mediante condensación de la imina y posterior reacción de aza-Henry.

A continuación procedimos a estudiar la adición de Michael con un sustrato modelo comercial como el acrilato de etilo. Se emplearon las mismas condiciones de reacción que las utilizadas en el trabajo comentado anteriormente sobre la síntesis de piperidonas (ver **Esquema 3.16**).¹⁹

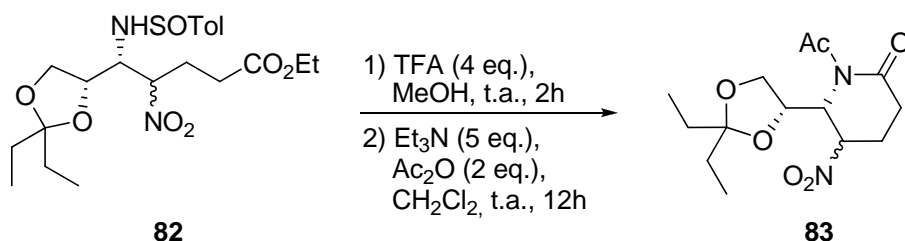
Así, la reacción entre la nitroamina **75a** y el acrilato de etilo, en presencia de DBU y en acetonitrilo a -10°C , dio lugar, tras purificación en columna, a una mezcla diastereoisomérica con 47 % de rendimiento sin optimizar (**Esquema 3.19**).



Esquema 3.19. Adición de Michael de **75a** sobre el acrilato de etilo.

Aunque el rendimiento fue bajo, dado que se trataba de un modelo, seguimos adelante con la intención de evaluar la posibilidad de intercambiar el grupo sulfinilo por el grupo acetilo en este momento.

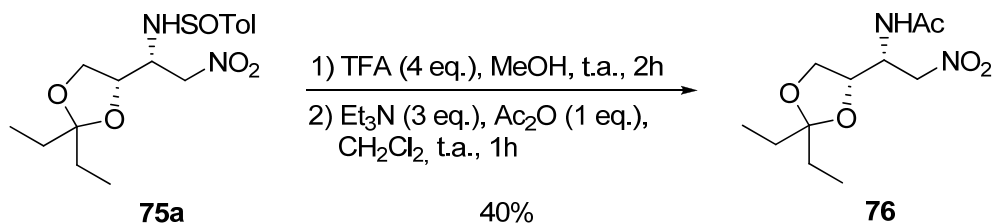
De esta forma, al tratar el compuesto **82** con ácido trifluoroacético en MeOH, seguido, sin purificación previa, de la adición de trietilamina y anhídrido acético en diclorometano, se obtuvo, tras purificación por columna cromatográfica, la lactama **83**, como indicaba la ausencia de las señales típicas del grupo etilo y del NH por ^1H -RMN.



Esquema 3.20. Formación de la lactama **83** tras desulfinalación de **82** y posterior ciclación y acetilación in situ.

Este resultado indicaba que el intercambio del grupo sulfinilo por el acetilo del grupo amino en el C4 de la molécula final, debía llevarse a cabo antes de la reacción de Michael o al final de la síntesis.

Así pues, abordamos la reacción de desulfinilación y acetilación en el sustrato **75a**, empleando el $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ como ácido, ya que se había utilizado ampliamente en la bibliografía. Después de algunos experimentos en los que se variaron diferentes parámetros en la acetilación, como la base empleada (Et_3N , piridina o MP-carbonato), las cantidades de anhídrido acético, así como el modo de purificación, se obtuvo el compuesto **76** con un 40 % de rendimiento en las condiciones indicadas en el **Esquema 3.21**. Si bien este rendimiento debería ser optimizado, consideramos oportuno continuar explorando la síntesis.



Esquema 3.21. Intercambio del grupo sulfinilo por el acetilo en el compuesto **3a**.

La configuración absoluta del compuesto **76** se determinó de forma inequívoca como (*S,R*) por análisis cristalográfico de rayos X (**Figura 3.2**), siendo la configuración deseada. Este resultado indica que el grupo sulfinilo había inducido correctamente aún en presencia de otro centro estereogénico.

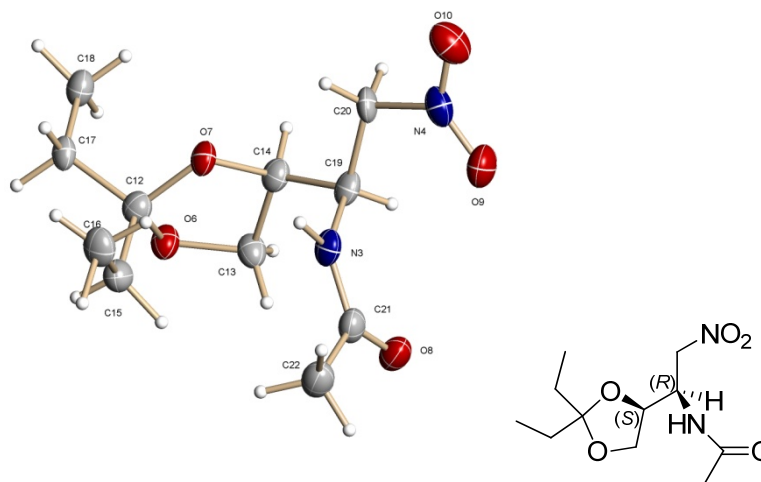
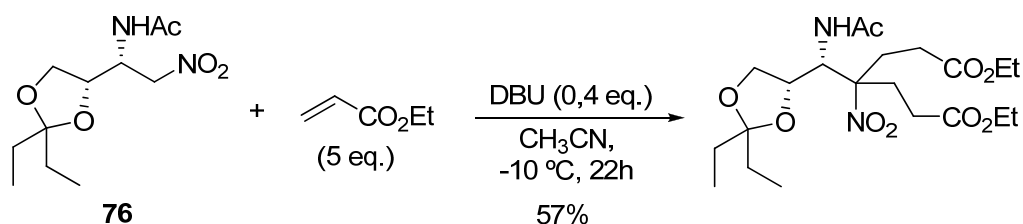


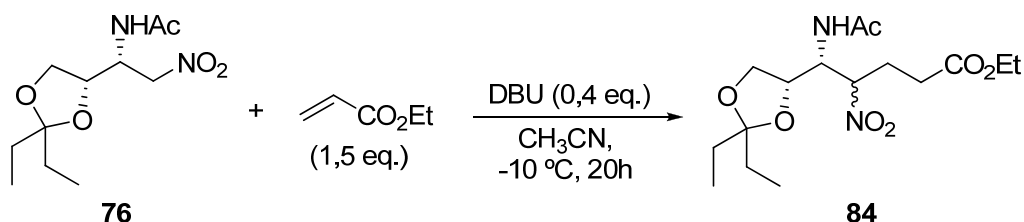
Figura 3.2. Estructura del Rayos X del compuesto **76**.

Al igual que con el sustrato **75**, la reacción de adición de Michael se estudió previamente con el acrilato de etilo. En este caso, en las mismas condiciones que se emplearon para el compuesto **75**, que presentaba un grupo sulfinilo unido a la amina, el sustrato **76**, con el grupo acetilo, dio lugar al producto de doble adición de Michael sobre el acrilato como producto mayoritario (**Esquema 3.22**).



Esquema 3.22. Doble adición de Michael del compuesto **76** sobre el acrilato de etilo.

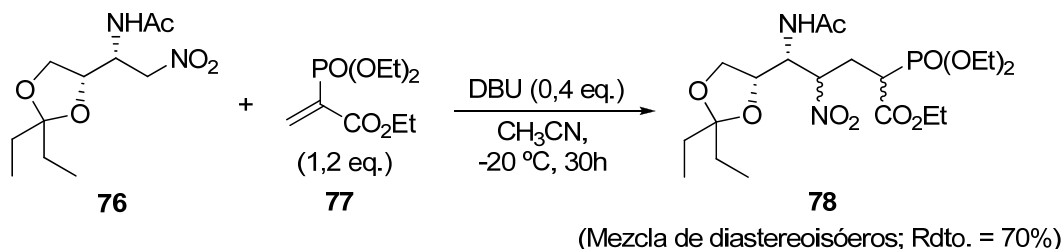
El problema se resolvió disminuyendo la cantidad de aceptor de Michael. Así, el tratamiento del compuesto **76** con 1,5 eq. del ester α,β -insaturado y DBU en acetonitrilo a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, dio lugar a un bruto de reacción en el que se pudo observar por ^1H -RMN una mezcla de diastereoisómeros correspondiente al producto deseado **84** (**Esquema 3.23**).



Esquema 3.23. Reacción de Michael entre el sustrato **76** y el acrilato de etilo.

Una vez habíamos estudiado la reacción de adición con el sustrato modelo, llevamos a cabo las mismas con el aceptor de Michael apropiado para la síntesis del tamiflu, el fosfonato **77**.²² Así pues, el tratamiento del compuesto **76** y el fosfonato **77** con DBU en acetonitrilo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ procedió de forma esperada, obteniéndose un 70 % del producto deseado **78**, formado por una mezcla de hasta 4 diastereoisómeros (**Esquema 3.24**).

²² Martyres, D. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lee, V.; Probert, M. R.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4999.

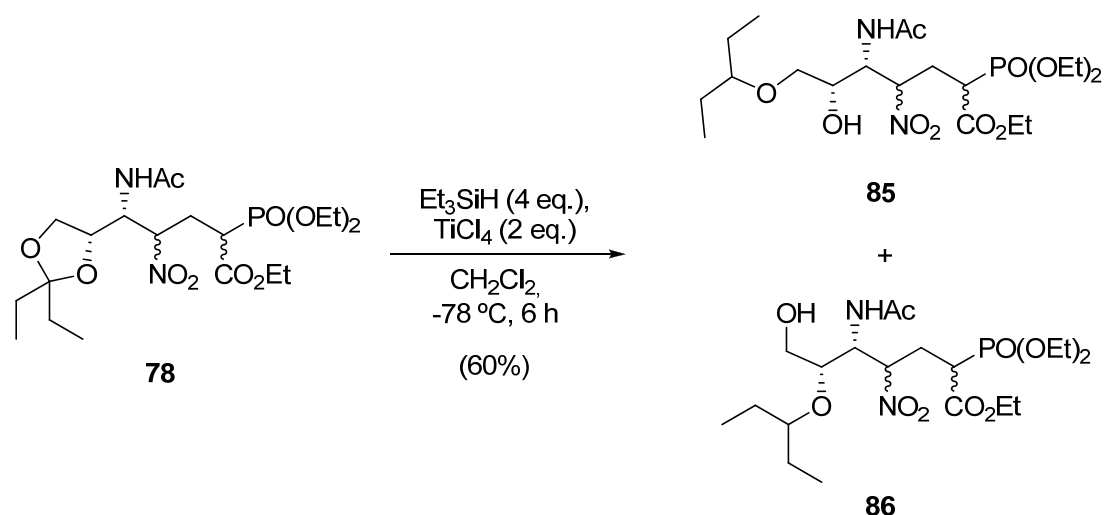


Esquema 3.24. Reacción de adición de Michael del compuesto **76** sobre el fosfonato **77**.

A continuación, dado que la configuración del carbono C1 que soporta los grupos ester y fosfonato se perderá en la etapa de ciclación al formarse un doble enlace, y la configuración del C5 esperamos que se epimerice en la estructura ciclada hacia el diastereoisómero deseado (**Esquema 3.16**),¹⁹ llevamos a cabo la reacción de apertura del cetral con la mezcla de los cuatro diastereoisómeros de **78** empleando los mismos reactivos que se utilizaron en la síntesis industrial del (-)-oseltamivir fosfato **14** aunque en condiciones diferentes (**Esquema 3.25**).²³

El tratamiento de la mezcla diastereomérica de **78** con Et₃SiH y TiCl₄ en diclorometano a -78 °C y tras 6 h, dio lugar a los productos de apertura reductora **85** y **86** con una regioslectividad nula y con un rendimiento global del 60 % tras cromatografía en columna (**Esquema 3.25**).

²³ a) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545. b) Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. *G. Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266.

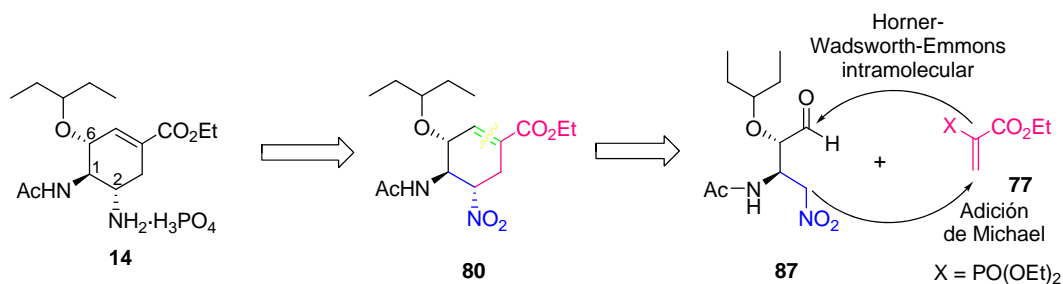


Esquema 3.25. Apertura reductora de la mezcla de diastereoisómeros **6**.

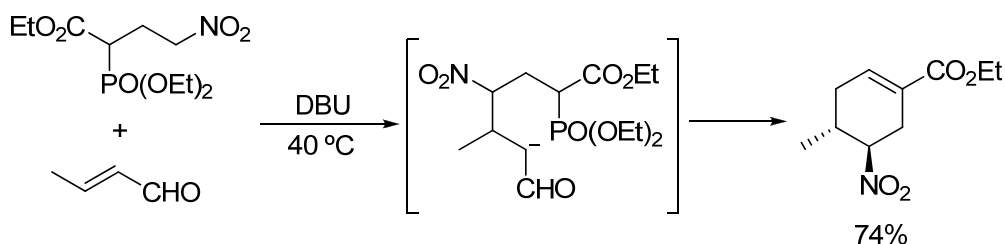
La separación de los compuestos **85** y **86** fue imposible como consecuencia, primero de la mezcla de diastereoisómeros en **78** (cuatro diastereoisómeros) y, segundo, de la nula regioselectividad obtenida en la etapa de apertura reductora, lo que provocó que la etapa de oxidación se llevara a cabo con el crudo de reacción.

Desafortunadamente, cuando en la etapa de oxidación se utilizaron como agentes oxidantes TPAP y NMMO, o el reactivo de Dess-Martin, no se observaron señales propias de compuestos aldehídicos en ninguno de los crudos de reacción.

Dada la baja regioselectividad observada en la reacción de apertura del cetel y las dificultades para obtener el aldehído necesario para la ciclación, decidimos llevar a cabo la apertura del mismo en el compuesto **76** en primer lugar y, después, llegar al aldehído **87** para probar la reacción de Michael y Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular en one-pot, tal y como se plantea en el esquema retrosintético **Esquema 3.26**.



Existía un precedente en la literatura en donde se empleaba una estrategia complementaria en un sistema modelo (**Esquema 3.27**).²⁴ Consiste en la reacción de Michael de un nitro derivado que presenta un grupo éster y fosfonato en su estructura, de tal forma que al adicionarse sobre un aldehído α,β -insaturado, tiene lugar una reacción de tipo Wittig intramolecular a posteriori. El intermedio al que se llega es análogo al que buscamos en nuestro caso, lo que nos hace pensar que el proceso puede producirse.



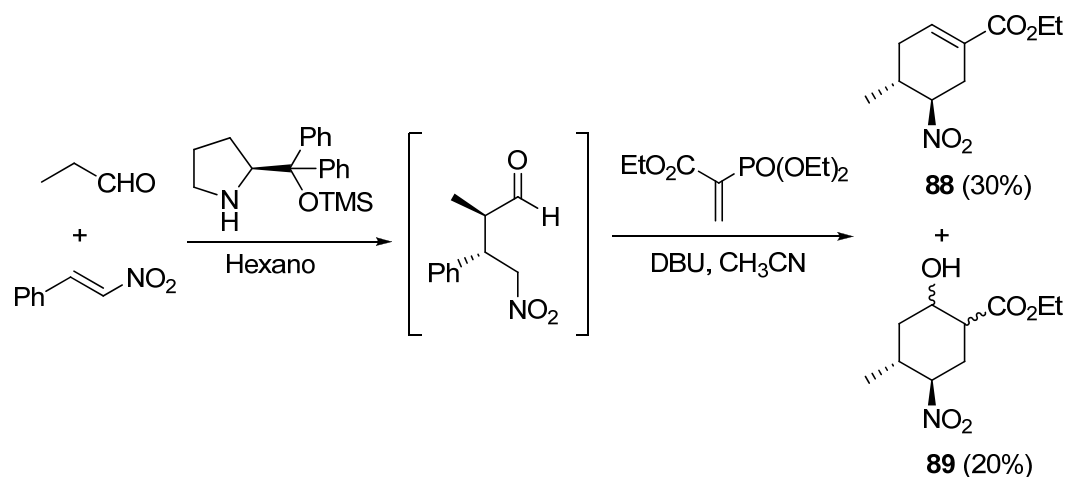
Esquema 3.27. Precedente en el que tiene lugar una adición de Michael y posterior reacción de tipo Wittig en una sola etapa.

Por otra parte, y con la intención de valorar la viabilidad de la ruta sintética mostrada en el **Esquema 3.26**, decidimos estudiar esta posibilidad en un sistema modelo.

El aldehído modelo se preparó utilizando una estrategia organocatalítica según el método desarrollado por Hayashi para la adición de aldehídos sobre nitroestireno

²⁴ Kraus, G. A.; Goronga, T. *Synthesis* **2007**, 1765.

catalizado por un derivado de la *L*-prolina.²⁵ A continuación, tras evaporar el disolvente, aplicamos las condiciones de Michael anteriormente comentadas en CH₃CN con DBU, obteniéndose el ciclohexeno **88** y el ciclohexanol **89** con un rendimiento sin optimizar del 30 % y del 20 % respectivamente.

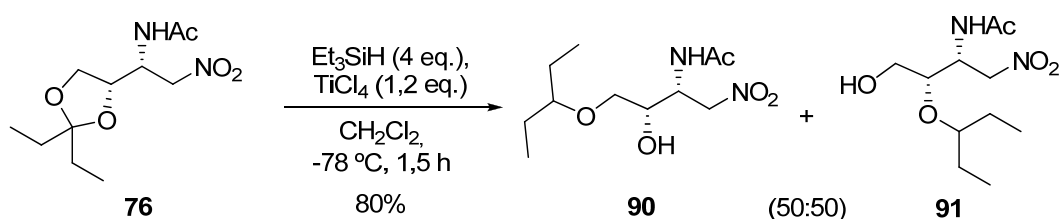


Esquema 3.28. Estudio modelo para la reacción de Michel y H-W-E intramolecular vía organocatalítica.

Los excelentes resultados obtenidos en este ensayo modelo nos llevaron a intentar la síntesis del aldehído **87** para aplicar esta estrategia, y también nos hizo plantearnos la posibilidad de obtener el (-)-oseltamivir fosfato a partir de un aldehído y nitroalqueno adecuados empleando una estrategia organocatalítica.

Para llegar al aldehído **87** era necesario primero obtener el alcohol precursor **91**. Así pues, el tratamiento del compuesto **76** con Et₃SiH y el ácido de Lewis TiCl₄ en diclorometano a -78 °C dio lugar a una mezcla de regioisómeros **90** y **91** con regioselectividad nula en el mejor de los casos (en otros ensayos el regioisómero **90** se obtuvo mayoritariamente), y con un rendimiento del 80 % para los dos productos (**Esquema 3.29**).

²⁵ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.



Esquema 3.29 Apertura reductora del compuesto **76** en presencia de Et_3SiH y TiCl_4 .

Las malas regioselectividades obtenidas en la apertura reductora nos hizo plantearnos la síntesis de **91** mediante otra ruta que se está llevando a cabo en estos momentos en nuestro laboratorio.

Durante el periodo de escritura de la memoria ha aparecido otra síntesis del tamiflu que utiliza la estrategia planteada en el **Esquema 3.28**.²⁶ Aunque el método es ligeramente diferente y precisa de la utilización de azidas, demuestra la viabilidad de nuestra idea. Cabe esperar que si somos capaces de optimizar la síntesis del aldehído **87** no tengamos ningún problema en las etapas posteriores de ciclación y reducción de grupo nitro.

De este modo, demostraríamos el potencial de nuestra metodología para proporcionar estructuras de interés y de considerable complejidad, utilizando reactivos baratos, procedimientos experimentales sencillos y evitando reactivos explosivos.

²⁶ Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.

3.3. Bibliografía

1. a) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 4545. b) Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. G. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 266.

2. a) Harrington, P. J.; Brown, J. D.; Foderaro, T.; Hughes, R. C. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 86. b) Para una ruta sin el empleo de azidas, ver: Karpf, M.; Trussardi, R. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 2044. Para un resumen del trabajo de investigación y desarrollo llevado a cabo por Roche, ver: c) Abrecht, S.; Harrington, P.; Iding, H.; Karpf, M.; Trussardi, R.; Wirz, B.; Zutter, U. *Chimia* **2004**, *58*, 621.. d) Abrecht, S.; Federspiel, M. C.; Estermann, H.; Fischer, R.; Karpf, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimmler, G.; Trussardi, R.; Zutter, U. *Chimia* **2007**, *61*, 93.

3. A) Farina, V.; Brown, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7330. b) Shibasaki, M.; Kanai, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1839.

4. Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388.

5. El **Esquema 3.3** es una síntesis mejorada de **14** con respecto al trabajo original ref.4. El trabajo en el que se mejora la síntesis desde **32** a **35** es: Yeung, Y.-Y.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7567.

6. Yeung, Y.-Y.; Gao, X.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9644.

7. Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734.

8. Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1.

9. Bromfield, K. M.; Grade'n, H.; Hagberg, D. P.; Olsson, T.; Kann, N. *Chem. Commun.* **2007**, 3183.

10. a) Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Hsiao, S.-C.; Su, C.-Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11892.

11. Shibasaki y col. han publicado varios trabajos: (a) Fukuda, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6312. (b) Mita, T.; Fukuda, N.; Roca, X.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 259. (c) Yamatsugu, K.; Kamijo, S.; Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1403. En la **Tabla 3.1** se recoge el primero de los trabajos.

12. Trost, B. M.; Zhang, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3759.

13. Este mismo proceso pero con nucleófilos carbonados ya había sido desarrollado por los mismos autores: a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 235. b) Trost, B.M.; Surivet, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3122.

14. Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4895.

15. Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5788.

16. Ver Capítulo 1 de la parte II de la presente Tesis Doctoral.

17. Enders y col. prepararon un ciclohexenecarbaldehído tetrasustituido mediante una reacción dominó consistente en una reacción de Michael entre aldehídos, nitroalquenos y aldehídos α,β -insaturados: D. Enders, M. R. M. Huttli, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, 441, 861.

18. a) Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**, 3049. b) Kraus, G. A.; Goronga, T. *Synthesis*, **2007**, 1765.

19. José Luis García Ruano, J. L.; de Haro, T.; Singh, R.; Cid, M. B. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1150.

20. Schmid, C. R.; Bradley, D. A. *Synthesis* **1992**, 587.
21. a) Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. J. *Org. Chem.*, **1999**, 64, 1403. b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 179.
22. Martyres, D. H.; Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Lee, V.; Probert, M. R.; Watkin, D. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4999.
23. a) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; Schultze, L. M.; Yu, R. H.; Zhang, L. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 4545. b) Federspiel, M.; Fischer, R.; Hennig, M.; Mair, H.-J.; Oberhauser, T.; Rimpler, G.; Albiez, T.; Bruhin, J.; Estermann, H.; Gandert, C.; Göckel, V.; Götzö, S.; Hoffmann, U.; Huber, G.; Janatsch, G.; Lauper, S.; Röckel-Stäbler, O.; Trussardi, R.; Zwahlen, A. G. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, 3, 266.
24. Kraus, G. A.; Goronga, T. *Synthesis* **2007**, 1765.
25. Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.
26. Ishikawa, H.; Suzuki, T.; Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1304.

PARTE I

Capítulo 4

PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Métodos generales y materiales

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F₂₅₄, de un espesor de capa de 0,2 mm (*Merck*). Las placas se analizaron en una lámpara de luz ultravioleta de 254/365 nm y/o utilizando KMnO₄ o ácido fosfomolibdico como revelador.

Para la cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 con un tamaño de partícula 230-400 mesh (*Merck*) o columnas de fase normal RedisepTM en un instrumento *Isco CombiFlash*. El eluyente empleado queda indicado en los métodos generales de cada reacción.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H se realizaron en un espectrómetro *Bruker WP-200-SY* a 200 MHz, y los de ¹³C en un *Bruker AC-300* a 75 MHz. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente empleando CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos se describen en la escala δ (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado (CDCl₃, δ = 7,26 para ¹H-RMN y 77.0 para ¹³C-RMN). En los espectros de ¹H se indica además la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento (*J*, en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal.

Los puntos de fusión se determinaron usando tubos capilares abiertos en un aparato *Gallempkamp*.

Los espectros de infrarrojo se registraron en película entre ventanas de NaCl en un espectrómetro *Bruker Vector 22* (4000-400 cm⁻¹).

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro *VG AutoSpec* empleando como modo de ionización IE a 70 electrón-voltios o FAB (idéntico para los espectros de EM y EMAR de un mismo compuesto). Los datos obtenidos se expresan en unidades de relación masa/carga (*m/z*) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas al pico base (100%).

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC*. Se describen los poderes rotatorios específicos ($[\alpha]_D^{20}$), indicándose en cada caso el disolvente utilizado así como la concentración (c en g/100 ml).

Las difracciones de rayos X se realizaron en un difractómetro *Siemens P4RA* y para la resolución de sus estructuras se empleó el programa *SHELXTL/PC v5.0*.

Los excesos diastereoméricos se determinaron por ^1H -RMN y los enantioméricos mediante HPLC en un equipo *Agilent 1100*, indicándose en cada caso la columna, el eluyente y el flujo empleados así como la longitud de onda del detector y los tiempos de retención (en min) para cada uno de los enantiómeros.

Los disolventes hexano y AcOEt fueron suministrados por *Scharlau* y se utilizaron sin purificación previa.

Los disolventes anhidros se secaron mediante las técnicas habituales.¹ El tetrahidrofurano (*SDS*) se presecó sobre KOH y se destiló sobre sodio, en presencia de benzofenona como indicador, bajo atmósfera de Ar. El diclorometano se presecó sobre CaCl_2 y se destiló sobre P_2O_5 .

La mayoría de los reactivos se adquirieron en *Aldrich* o *Fluka* y se utilizaron sin purificación previa.

Las *N*-sulfiniliminas **1a-i** se sintetizaron por condensación del correspondiente aldehído o cetona con la (*S*)-*N*-*p*-tolilsulfinilamida en presencia de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, siguiendo el procedimiento descrito por Davis² con ligeras modificaciones en el tratamiento de la reacción.³

¹ D. D. Perrin; D. R. Perrin. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1989.

² Davis, F. A., Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1403.

³ García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179.

4.2. Metodos generales para la síntesis de β -nitroaminas a partir de N-sulfiniliminas y nitrometano o nitroetano

Método A: reacciones aza-henry con NaOH

Sobre una disolución de la correspondiente *N*-sulfinilimina (0,4 mmol) con la misma cantidad de 4Å MS pulverizado en nitrometano o nitroetano (0,07 M), se añade NaOH (5 eq). La mezcla de reacción se agita a 40 °C y durante el tiempo indicado en cada caso. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (Hex/AcOEt, 2:1). Una vez completada, la mezcla se filtra sobre gel de sílice y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna.

Método B: reacciones Aza-Henry con TBAF

Sobre una disolución de la correspondiente *N*-sulfinilimina (0,123 mmol) en nitrometano o nitroetano (0,07 M), se añade una disolución 1M de TBAF (0,2 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y durante el tiempo indicado en cada caso. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina (Hex/AcOEt, 2:1). Una vez completada, la mezcla se filtra sobre gel de sílice y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido, se purifica por cromatografía en columna.

NOTA: La purificación de la mayoría de las β -nitroaminas se llevó a cabo utilizando el instrumento Combi-flash. El procedimiento general y un ejemplo se muestran a continuación:

Longitud de onda: 246 nm.

Dependiendo de la cantidad de producto se empleó una columna RediSep de 4g (< 100 mg) ó 12 g (> 100 mg).

Fase móvil: disolvente A: hexane, disolvente B: EtOAc.

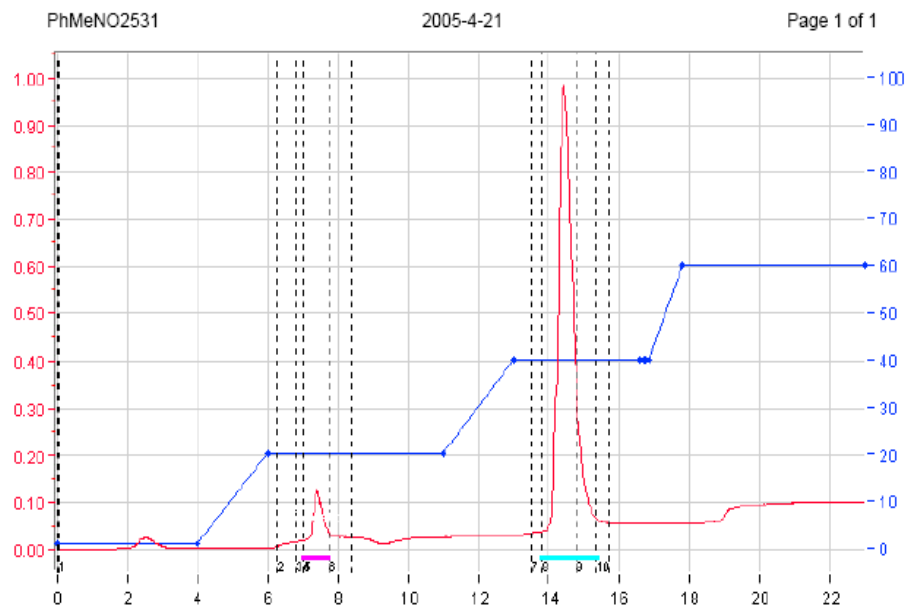
Flujo: 18 y 30 mL/minuto para las columnas de 4 y 12g respectivamente.

Volumen de equilibración: 34 y 101 mL para las columnas de 4 y 12g respectivamente.

Gradiente	% disolvente B	Minutos
	1	Initial
	1	4
	20	2
	20	5
	40	2
	40	4

Tiempo del experimento: 17 minutos, sin incluir la equilibración.

A continuación se muestra un ejemplo para el producto **2a**



Sample Name: PhMeNO2531
Date: 21 Abr 2005
RediSep Column: 4 g
Run length: 23.0 min
Wavelength: 246 nm
Flow Rate: 18 ml/min
Equilibration Volume: 34.0 ml
Initial Waste: 0.0 ml
Rack: 16 mm tubes
Tube Volume: 18.0 ml

Tube Collection Pattern: Standard
Peaks collected only

Peak Detection
Slope-based
Sensitivity: High
Peak Width: 30 sec
-- OR --
Threshold: 0.20 AU

Solvent A: hexane
Solvent B: ethyl acetate

Run Notes: Aza-Henry Ph/MeNO2 40°C
l401jesu.531

Rack 1

Peak Tube	Peak Tube
1 4-5	2 8-9

4.2.1. β -Nitroaminas obtenidas con nitrometano

Todos los compuestos descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el método general 4.2.

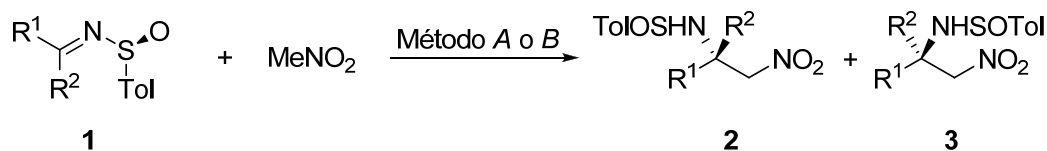


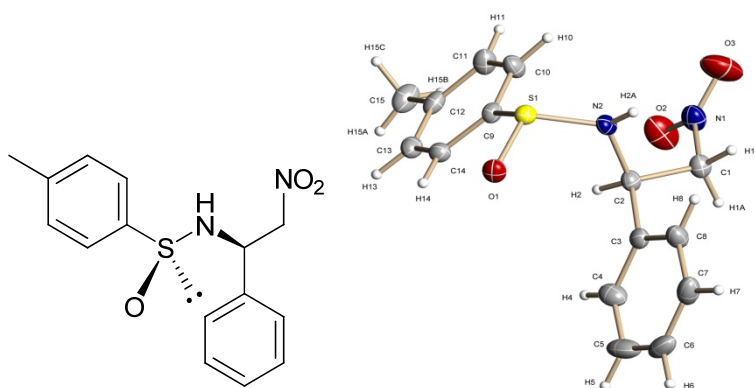
Tabla 4.1. Reacción de adición de nitrometano sobre diferentes (*S*)-*N*-Sulfiniliminas (**1**) empleando el Método A o el Método B (sombreado).

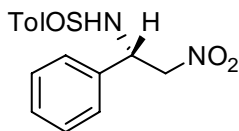
1	R¹	R²	Método	t (h)	Conv (%)	r.d. 2/3	Rdto. (%)
1a	C ₆ H ₅	H	A	24	98	94:6	90
			B	0,3	98	36:64	99
1b	<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	H	A	12 ^a	95	94:6	75
			B	23	60	30:70	56
1c	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	A	48	80	92:8	76
			B	0,25	99	38:62	90
1d	PhCH=CH	H	A	12 ^a	77	89:11	69 ^d
1e	Me	H	A	12 ^a	95	94:6	79 (66) ^b
			B	0,3	99	34:66	97
1f	<i>i</i> -Pr	H	A	21	84	97:3	69
1g	<i>t</i> -Bu	H	A	160	68	97:3	46 (36) ^b
			B	19	83	26:74	62
1h	Ph	Me ^c	A	72	100	85:15	60
			B	2,5	100	36:64	79
1i	<i>i</i> -Pr	Me	A	96 (48) ^c	100	94:6 (93:7) ^c	25 (32) ^c
			B	4	100	38:62	76

^a t.a. ^b Rdto. de **2a** tras cristalización en éter. ^c En presencia de 1 eq. de Yb(*i*PrO)₃ a t.a.

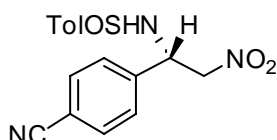
La relación diastereomérica (r.d.) de las nitroaminas **2** y **3** se determinó por ¹H-NMR del crudo de reacción, excepto para los compuestos **2d/3d** y **2f/3f** en los que se estableció por HPLC [columna Chiralpack AD (Hex/*i*PrOH = 93:7), 0.7 mL/min]. Además, los diastereoisómeros **2c/3c** también pudieron separarse en las mismas condiciones, lo que nos hace pensar que todos los compuestos **2** y **3** podrían separarse por HPLC preparativo. Los tiempos de retención del diastereoisómero mayoritario (mayor) y minoritario (menor) se especifican en cada compuesto.

Por otra parte, la configuración absoluta del compuesto **2a** se determinó inequívocamente como (*S*, (*S*, *S*)) mediante cristalografía de rayos X. Se asignó la misma configuración para el resto de los compuestos **2**, suponiendo un comportamiento estereoquímico similar en la reacción de aza-Henry.



(1*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-fenil-2-nitroetanamina (2a).**Método A;** t = 24 horas. **Conv.:** 98%.**Relación diastereomérica (r.d. 2a/3a)** = (94:6).**Rdto. global**= 90 % tras cromatografía en columna (*combiflash*).**Rdto. 2a puro:** 65 % tras cristalización en éter (sólido blanco).

- Datos de **2a**:

 $[\alpha]_D^{20}$ +178 (c 1.0, CHCl₃).**IR** (película): 3185, 2922, 1596, 1089, 1057 cm⁻¹.**P.f.:** 117-119 °C.**EMAR** (FAB): Encontrado: 305.0975.(C₁₇H₁₈NO₄S) Calculado: 305.0960.**EM** (FAB): (M⁺+1, 48), 288 (16), 139 (100).**Análisis elemental:** Encontrado: C, 58.95; H, 5.26; N, 9.22; S, 10.54.(C₁₅H₁₇N₂O₃S) Calculado: C, 59.19; H, 5.30; N, 9.20; S, 10.54.**¹H-RMN:** 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.14 (ddd, *J* = 6.8, 6.7 and 6.6 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).**¹³C-RMN:** 142.1, 141.0, 136.6, 129.8, 129.3, 129.1, 127.1, 125.4, 79.5, 54.6, 21.2.**(1*S*,3*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-1-(4-cianofenil)-2-nitroetanamina (2b).****Método A** a temperatura ambiente; t = 12 horas. **Conv.:** 95%.**Relación diastereomérica (r.d. 2b/3b)** = (94:6).**Rdto. global**= 75 % (aceite marrón) tras cromatografía en columna (Hex/AcOEt = 3:1).

- Datos de la mezcla:

 $[\alpha]_D^{20}$ +175.8 (c 1,1, CHCl₃).**IR** (película): 3197, 2922, 1609, 1089, 1054 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 305.0975.

(C₁₇H₁₈NO₄S) Calculado: 305.0960.

EM (FAB): (M⁺+1, 48), 288 (16), 139 (100).

¹H-RMN: 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.09 (ddd, *J* = 6.5, 6.3, 6.2 Hz, 2H), 4.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H).

¹³C-RMN: 142.4, 142.2, 132.7, 130.0, 127.9, 125.4, 118.1, 112.8, 78.9, 54.2, 21.4.

(1*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanamina (2c).



Método A; t = 48 horas. **Conv.:** 80%.

Relación diastereomérica (r.d. 2c/3c) = (92:8), τ_{mayor} = 90,3

min, τ_{menor} = 83,9 min.

Rdto. global= 76 % (aceite amarillo) tras cromatografía en columna (*combiflash*).

- Datos de la mezcla:

[α]_D²⁰ +114 (c 0.4, CHCl₃).

IR (película): 3175, 1586, 1515, 1251, 1089, 1053, 1034 cm⁻¹.

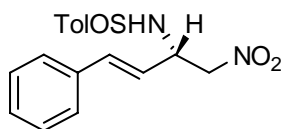
EMAR (FAB): Encontrado: 335.1072.

(C₁₆H₁₉N₂O₄S) Calculado: 335.1066.

EM (FAB): 335 (M⁺+1, 44), 139 (100), 134 (64).

¹H-RMN: 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.09 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 6.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (m 2H), 3.80 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

¹³C-RMN: 160.0, 142.0, 141.0, 129.8, 128.5, 128.4, 125.4, 114.6, 79.6, 55.3, 54.2, 21.4.

(1S,3E,(S)S)-N-(p-Tolilsulfinil)-4-Fenil-1-nitrobut-3-en-2-amina (2d).

Método A a temperatura ambiente; **t** = 12 horas. **Conv.:** 77%.

Relación diastereomérica (r.d. 2d/3d) = (89:11), τ_{mayor} = 47,5

min, τ_{minor} = 44,7 min.

Rdto. global = 69 % (aceite amarillo) tras cromatografía en columna (Hex/EtOAc = 2:1).

- Datos de la mezcla:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +117 (c 0.3, CHCl₃).

IR (película): 3196, 2922, 1596, 1377, 1089, 1054 cm⁻¹.

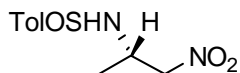
EMAR (FAB): Encontrado: 331.1120.

(C₁₇H₁₉N₂O₃S) Calculado: 331.1116.

EM (FAB): 331 (M⁺+1, 30), 139 (100), 130 (27).

¹H-RMN: 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 7H), 6.66 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.4, 6.6 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

¹³C-RMN: 142.0, 140.9, 135.4, 134.9, 129.8, 128.7, 128.6, 126.8, 125.5, 124.3, 79.1, 53.2, 21.4.

(2S,(S)S)-N-(p-Tolilsulfinil)-1-Nitro-2-propanamina (2e).

Método A a temperatura ambiente; **t** = 12 horas. **Conv.:** 95%.

Relación diastereomérica (r.d. 2e/3e) = (94:6), τ_{mayor} = 21,6 min, τ_{minor} = 25,8 min.

Rdto. global = 79 % tras cromatografía en columna (*combiflash*).

Rdto. 2a puro: 66 % tras cristalización en éter (sólido blanco).

- Datos de **2e**:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +161 (c 0.9, CHCl₃).

IR (película): 3192, 2924, 1596, 1382, 1088, 1055 cm⁻¹.

P.f.: 117-119 °C.

EMAR (FAB): Encontrado: 243.0800.

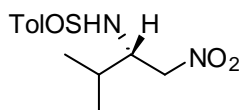
(C₁₇H₁₉N₂O₃S) Calculado: 243.0803.

EM (FAB): 243 (M⁺+1, 40), 139 (100).

¹H-RMN: 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 141.1, 139.9, 129.1, 125.0, 80.0, 46.6, 20.7, 19.8.

(2*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-3-metil-1-nitro-2-butanamina (2f).



Método A; t = 21 horas. **Conv.:** 84%.

Relación diastereomérica (r.d. 2f/3f) = (97:3), determinada por HPLC.

Rdto. global= 69 % (aceite incoloro) tras cromatografía en columna (*combiflash*), recuperándose un 11 % del sustrato de partida.

- Datos de la mezcla:

[α]_D²⁰ +124 (c 1.0, CHCl₃).

IR (película): 3194, 1554, 1379, 1088, 1058 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 271.1118.

(C₁₂H₁₉N₂O₃S) Calculado: 271.1116.

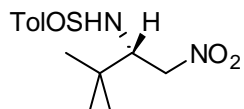
EM (FAB): 271.1 (M⁺+1, 40), 254 (17), 139 (100).

Análisis elemental: Encontrado: C, 53.13; H, 6.61; N, 10.14; S, 11.58.

(C₁₂H₁₈N₂O₃S) Calculado: C, 53.31; H, 6.71; N, 10.36; S, 11.86.

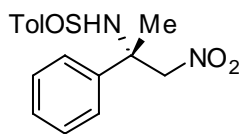
¹H-RMN: 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.59 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.59-4.41 (m, 2H), 3.68 (dq, *J* = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.97 (sept, *J* = 7 Hz, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 141.9, 141.4, 129.7, 125.4, 77.5, 58.5, 30.9, 21.4, 19.0, 18.5.

(2*S*,3*S*)*S*-N-(*p*-tolilsulfinil)-3,3-dimetil-1-nitro-2-butanamina (2g).**Método A;** t = 160 horas. **Conv.:** 68%.**Relación diastereomérica (r.d. 2g/3g)** = (97:3).**Rdto. global**= 46 % tras cromatografía en columna (*combiflash*), recuperándose un 19 % del sustrato de partida.**Rdto. 2g puro:** 36 % tras cristalización en éter (sólido blanco).

- Datos de **2g**:

 $[\alpha]_D^{20} +85$ (c 0.5, CHCl₃).**IR** (película): 3178, 2963, 1556, 1377, 1089, 1056 cm⁻¹.**EMAR** (FAB): Encontrado: 285.1275.(C₁₃H₂₁N₂O₃S) Calculado: 285.1272.**EM** (FAB): (M⁺+1, 63), 139 (100), 136 (15).**Análisis elemental:** Encontrado: C, 54.72; H, 6.90; N, 9.64; S, 11.19.(C₁₃H₂₀N₂O₃S) Calculado: C, 54.91; H, 7.09; N, 9.85; S, 11.28.**¹H-RMN:** 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.66-4.53 (m, 2H); 4.39 (da, J = 9.4 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J=9.4, 6.2, 4.9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.03 (s, 9H).**¹³C-RMN:** 142.2, 141.8, 129.7, 125.2, 77.3, 62.8, 35.4, 26.7, 21.4.

(2*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-2-fenil-1-nitro-2-propanamina (2h).

Método A, añadiendo 1 eq. de Yb(*i*PrO)₃; **t** = 72 horas. **Conv.**: 100%.

Relación diastereomérica (r.d. 2h/3h) = (85:15).

Rdto. global = 60 % (aceite incoloro) tras cromatografía en columna (Hex/AcOEt = 2:1).

- Datos de la mezcla:

$[\alpha]_D^{20} +46$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (película): 3197, 2923, 1597, 1375, 1088, 1055 cm⁻¹.

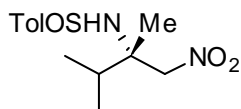
EMAR (FAB): Encontrado: 319.1106.

(C₁₆H₁₉N₂O₃S) Calculado: 319.1116.

EM (FAB): 319.1 (M⁺+1, 56), 154 (100), 136 (70).

¹H-RMN: 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44-7.25 (m, 7H), 5.53 (sa, 1H), 5.04 (sistema AB, Δ*u* = 10.5 Hz, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

¹³C-RMN: 142.1, 141.9, 141.2, 129.9, 129.0, 128.4, 125.2, 125.1, 84.1, 60.6, 25.9, 21.4.

(2*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-2,3-dimetil-1-nitro-2-butanamina (2i).

Método A; **t** = 96 horas. **Conv.**: 100%.

Relación diastereomérica (r.d. 2i/3i) = (94:6).

Rdto. 2i puro = 25 % (aceite incoloro) tras cromatografía en columna (Hex/AcOEt = 3:1).

Este producto también se puede preparar de la siguiente forma:

Método A, a 40 °C y añadiendo 1 eq. de Yb(*i*PrO)₃; **t** = 48 horas. **Conv.**: 100%.

Relación diastereomérica (r.d. 2i/3i) = (93:7).

Rdto. 2i puro = 32 % tras cromatografía en columna (Hex/AcOEt = 3:1).

- Datos de 2i:

$[\alpha]_D^{20} +75$ (c 1.2, CHCl₃).

IR (película): 3188, 2970, 2924, 1550, 1395, 1088, 1057 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 285.1273.

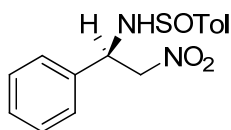
(C₁₃H₂₁N₂O₃S) Calculado: 285.1273.

EM (FAB): 285 (M⁺+1, 34), 139 (100), 86 (15).

¹H-RMN: 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.75 (sa, 1H), 4.70 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.99 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 142.3, 141.7, 129.7, 125.2, 82.4, 60.8, 34.6, 21.4, 17.5, 17.0, 16.8.

(1*R*,3*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-1-fenil-2-nitroetanamina (3a).



Método B; t = 20 minutos. **Conv.:** 98%.

Relación diastereomérica (r.d. 2a/3a) = (36:64).

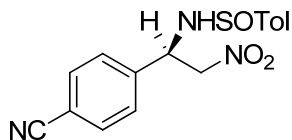
Rdto. global= 99 % tras cromatografía en columna (*Combiflash*).

- Datos representativos de **3a** deducidos a partir de la mezcla **2a/3a** = 36:64.

¹H-RMN: 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 7H), 2.40 (s, 3H).

¹³C-RMN: 141.8, 140.5, 136.9, 129.7, 129.1, 127.2, 126.6, 125.8, 80.1, 55.3, 21.3.

(1*R*,3*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-1-(4-cianofenil)-2-nitroetanamina (3b).



Método B; t = 23 horas. **Conv.:** 60%.

Relación diastereomérica (r.d. 2b/3b) = (30:70).

Rdto. global= 56 % tras cromatografía en columna (*Combiflash*), recuperándose un 20% de sustrato de partida **1b**.

Este producto también se puede preparar de la siguiente forma:

Método B, pero empleando 1 eq. de TBAF en lugar de 0,2 eq.; t = 5 minutos. **Conv.:** 90%.

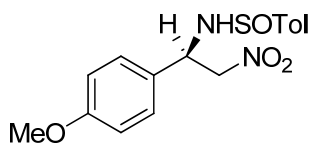
Relación diastereomérica (rd 2b/3b) = (30:70).

- Datos representativos de **3b** deducidos a partir de la mezcla **2b/3b** = 30:70.

¹H-RMN: 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.90 (dd, *J* = 6.4, 2.3 Hz, 2H), 5.05-5.00 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

¹³C-RMN: 142.3, 142.0, 139.8, 132.7, 129.8, 127.4, 125.8, 118.0, 112.7, 79.8, 53.4, 21.3.

(1*R*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-(4-metoxifenil)-2-nitroetanamina (3c).



Método B; t = 20 minutos. **Conv.:** 99%.

Relación diastereomérica (r.d. 2c/3c) = (38:62).

Rdto. global= 90 % tras cromatografía en columna (*Combiflash*).

Este producto también se puede preparar de la siguiente forma sin variación en la conversión ni en la relación diastereomérica.

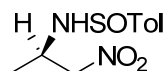
Método B, pero empleando 1 eq. de TBAF en lugar de 0,2 eq.; t = 5 minutos. No se observa variación en la conversión ni en la relación diastereomérica.

- Datos representativos de **3c** deducidos a partir de la mezcla **2c/3c** = 36:64.

¹H-RMN: 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (ddd, *J* = 6.5, 6.5, 6.0 Hz, 1H), 4.76-4.95 (m 3H), 3.77 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

¹³C-RMN: 159.8, 141.8, 140.6, 129.6, 128.5, 127.8, 125.7, 114.5, 80.1, 55.3, 54.9, 21.3.

(2*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-nitro-2-propanamina (3e).



Método B; t = 20 minutos. **Conv.:** 99%.

Relación diastereomérica (r.d. 2e/3e) = (34:66).

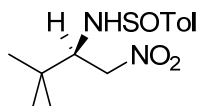
Rdto. global= 97 % tras cromatografía en columna (*Combiflash*).

- Datos representativos de **3e** deducidos a partir de la mezcla **2e/3e** = 36:64.

¹H-RMN: δ 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.65-4.42 (m, 3H), 4.06-3.95 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 141.7, 140.9, 129.7, 125.7, 81.2, 48.5, 21.3, 19.7.

(2*R*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-3,3-dimetil-1-nitro-2-butanamina (3g).



Método B; t = 19 horas. **Conv.:** 83%.

Relación diastereomérica (r.d. 2g/3g) = (26:74).

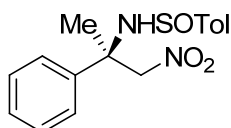
Rdto. global = 62 % tras cromatografía en columna (*Combiflash*), recuperándose un 5% de sustrato de partida **1g**.

- Datos representativos de **3g** deducidos a partir de la mezcla **2g/3g** = 36:64.

$^1\text{H-RMN}$: 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.67 (dd, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.4, 12.4 Hz, 1H), 4.22 (da, J = 9.9 Hz, 1H), 3.85 (ddd, J = 9.7, 9.4, 3.9 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 0.98 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$: 141.9, 141.7, 129.6, 125.5, 78.3, 63.1, 34.0, 26.7, 21.4.

(2R,(S)S)-N-(p-Tolilsulfinil)-2-fenil-1-nitro-2-propanamina (3h).



Método B; t = 2,5 horas. **Conv.:** 100%.

Relación diastereomérica (r.d. 2h/3h) = (36:64).

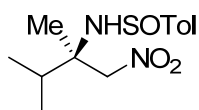
Rdto. global = 79 % tras cromatografía en columna (*Combiflash*).

- Datos representativos de **3h** deducidos a partir de la mezcla **2h/3h** = 36:64.

$^1\text{H-RMN}$: 7.65 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44-7.25 (m, 7H), 5.19 (sa, 1H), 5.01 (AB system, Δu = 10.4 Hz, J = 13.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$: 141.7, 141.6, 141.2, 129.8, 129.7, 128.4, 125.6, 125.4, 84.0, 60.9, 26.5, 21.3.

(2R,(S)S)-N-(p-Tolilsulfinil)-2,3-dimetil-1-nitro-2-butanamina (3i)



Método B; t = 4 horas. **Conv.:** 100%.

Relación diastereomérica (r.d. 2i/3i) = (38:62).

Rdto. 2i puro = 76 % (aceite incoloro) tras cromatografía en columna (*Combiflash*).

- Datos de **3i**:

$[\alpha]_D^{20}$ +68 (c 1.4, MeOH).

IR (película): 3185, 1550, 1087, 1017 cm^{-1} .

EMAR (FAB): Encontrado: 285.1272.

($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Calculado: 285.1273.

EM (FAB): 285 (M+1, 57), 154 (34), 139 (100).

^1H -RMN: 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.42 (sa, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.17-2.01 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN: 141.5, 141.5, 129.6, 125.6, 82.8, 61.3, 35.6, 21.3, 19.1, 17.1.

4.2.2. β -Nitroaminas obtenidas con nitroetano

Todos los compuestos descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el método general **4.2**. La relación diastereomérica (r.d.) se determinó por ^1H -NMR del crudo de reacción, exceptuando algunos productos en los que se indica específicamente.

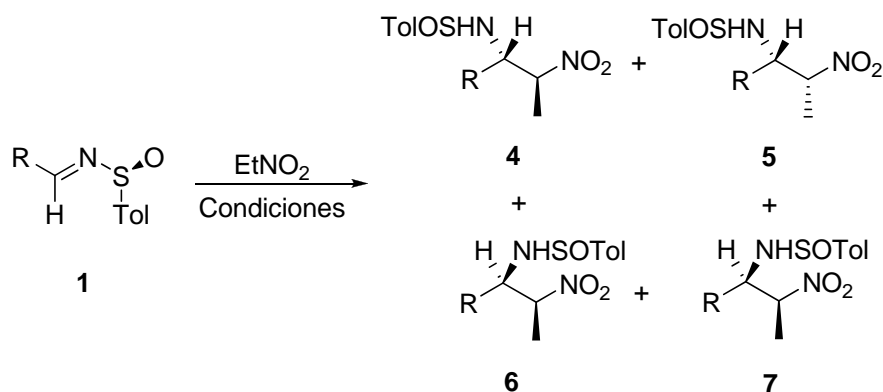
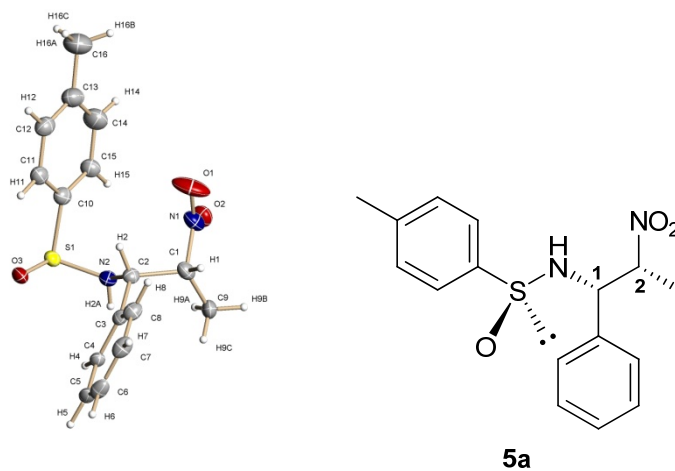
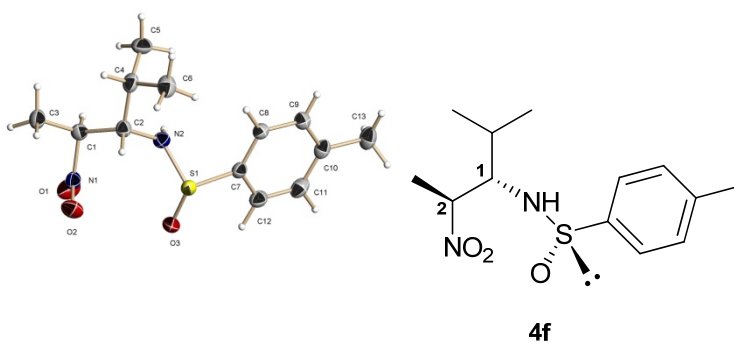


Tabla 4.2. Reacción de adición de nitroetano sobre diferentes (S) - N -Sulfinilimas (**1**) empleando el Método A o el Método B (sombreado).

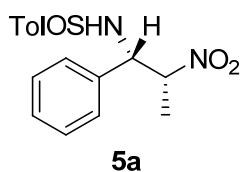
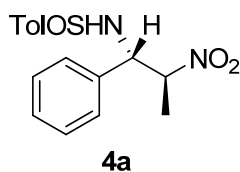
1	R	Condiciones (Método)	t (h)	Conv.^a (%)	r.d.^a 4/5/6/7	Rdto.^b (4/5) [%]
1a	C_6H_5	B	0,5	95	28:13:38:21	92 (2-5)
		A	36	81	50:44:3:3	75 [43/32] 70 ^c [58:42] ^a
1b	$p\text{-CNC}_6\text{H}_4$	A	26	100	51:41:3:5	82 [45/37]
1c	$p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$	A	66	74	55:41:2:2	68 [40/28]
1d	PhCH=CH	A	72	93	51:40:6:3 ^d	70 [36/34]
1e	Me	A	17	94	91(2+3):5:4	80 [55:44] ^e
1f	$i\text{-Pr}$	A	138	62	83:17	48 ^f (83:17)
						42 ^c (93:7)

^a Determinado por ^1H -RMN. ^b Tras cromatografía en columna. ^c Tras cristalización en éter. ^d Relación diastereomérica determinada tras purificación cromatográfica. ^e Determinado por HPLC tras cromatografía. ^f 17 % recuperado de **1f**.

La configuración absoluta de los compuestos **4f** y **5a** se determinó inequívocamente como (*Ss*, 1*S*, 2*S*) y (*Ss*, 1*S*, 2*R*), respectivamente, mediante cristalografía de rayos X. Se asignó la misma configuración para el resto de los compuestos **4** (diastereoisómero mayoritario de la reacción en presencia de NaOH), suponiendo un curso estereoquímico similar de todas las iminas en la reacción de aza-Henry.



(1*S*,2*S*,(*S*)*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-fenil-2-nitropropanamina (4a) y 1*S*,2*R*,(*S*)*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-fenil-2-nitropropanamina (5a).



Método A; t = 36 horas. **Conv.:** 81%.

Relación diastereomérica (r.d.

4a/5a/otros) = (50:44:3:3).

Purificación:

- Por cristalización en éter del crudo del reacción.

Rdto. global: 70%, (**4a/5a** = 58:42).

- Por cromatografía en columnas (*CombiFlash*).

Rdto. 4a puro = 43 % (sólido blanco). **Rdto. 5a puro** = 32 % (sólido blanco).

Este producto también se puede preparar de la siguiente forma:

Método B; t = 30 minutos. **Conv.:** 95%.

Relación diastereomérica (r.d. 4a/5a/otros) = (28:13:38:21).

- Datos de **4a**:

[α]_D²⁰ +153 (c 0.2, CHCl₃).

IR (película): 3184, 1554, 1455, 1389, 1360, 1089, 1057 cm⁻¹.

P.f.: 123-125 °C.

EMAR (FAB): Encontrado: 319.1124.

(C₁₆H₁₉N₂O₃S) Calculado: 319.1116.

EM (FAB): 319.1 (M+1, 81), 154 (32), 139 (100).

Análisis elemental: Encontrado: C, 60.56; H, 5.84; N, 8.40; S, 9.62.

(C₁₆H₁₈N₂O₃S) Calculado: C, 60.36; H, 5.70; N, 8.80; S, 10.07.

¹H-RMN: 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 7H), 4.94 (bd, J = 6.4 Hz, 1H), 4.80 (dq, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H) 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 141.8, 140.9, 136.6, 129.7, 129.2, 129.0, 127.7, 125.4, 87.3, 60.6, 21.4, 17.0.

- Datos de **5a**:

$[\alpha]_D^{20} +160$ (c 0.2, CHCl₃).

IR (película): 3196, 2924, 1554, 1389, 1361, 1088, 1051 cm⁻¹.

P.f.: 120-122 °C.

EMAR (FAB): Encontrado: 319.1115.

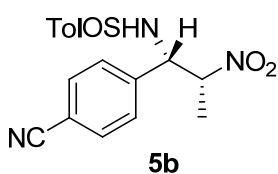
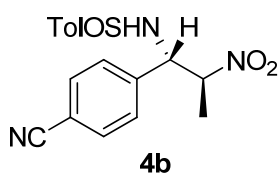
(C₁₆H₁₉N₂O₃S) Calculado: 319.1116.

EM (FAB): 319.1 (M+1, 45), 154 (28), 139 (100).

¹H-RMN: 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 7H), 4.95-4.86 (m, 2H), 4.79 (dq, *J* = 6.8, 5.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 142.0, 141.3, 136.3, 129.8, 129.0, 128.9, 127.6, 125.4, 86.6, 60.0, 21.4, 14.9.

**1*S*,2*S*,(*S*)*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-(4-cianofenil)-2-nitropropanamina (4b) y
(1*S*,2*R*,(*S*)*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-1-(4-cianofenil)-2-nitropropanamina (5b).**



Método A; t = 26 horas. **Conv.:** 100%.

Relación diastereomérica (r.d. 4b/5b/otros) = (51:41:3:5).

Rdto. 4b = 45 %; **Rdto. 5b** = 32 %. Obtenidos tras purificación en columna (Hex/AcOEt = 2:1).

- Datos de **4b**, deducidos de una mezcla **4b/5b** = 85:15.

$[\alpha]_D^{20} +236$ (c 0.5, CHCl₃).

P.f.: 78-80 °C.

¹H-RMN: 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.52-7.34 (m, 6H), 5.13 (d, *J* = 7.67 Hz, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

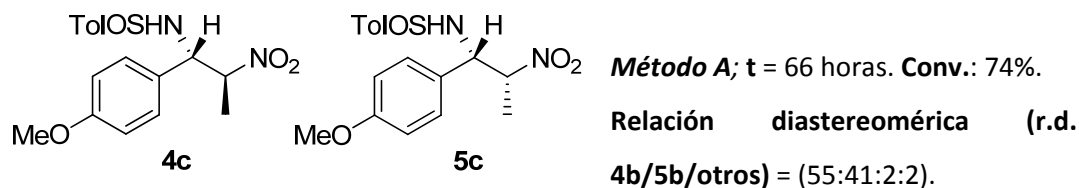
¹³C-RMN: 142.1, 141.9 139.5, 132.4, 129.7, 127.8, 125.2, 117.8, 112.1, 86.2, 59.6, 21.2 17.2.

- Datos de **5b**:

¹H-RMN: 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56-7.34 (m, 6H), 4.94-4.75 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 142.8, 142.3, 132.7, 129.4, 127.7, 125.5, 125.4, 117.0, 113.0, 87.0, 59.5, 21.4, 14.2.

(1*S*,2*S*,(*S*))-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-(4-metoxifenil)-2-nitropropanamina (**4c**) y
(1*S*,2*R*,(*S*))-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-1-(4-Metoxifenil)-2-nitropropanamina (**5c**).



Rdto. 4c = 40 % (aceite amarillo); **Rdto. 5c** = 28 % (aceite incoloro). Obtenidos tras purificación en columna (Hex/AcOEt = 2:1).

- Datos de **4c**:

$[\alpha]_D^{20} +89$ (c 0.5, CHCl₃).

¹H-RMN: 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.80-4.65 (m, 3H), 3.82 (s, 3H) 2.43 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 160.0, 142.0, 141.5, 129.8, 129.0, 128.0, 125.4, 114.3, 86.7, 59.6, 55.3, 21.4, 15.0.

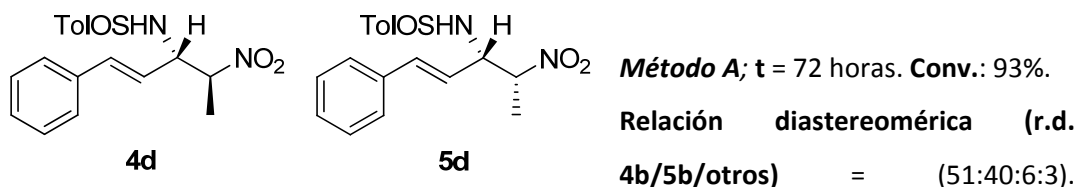
- Datos de **5c**, deducidos de una mezcla **5c/4c/6c** ó **7c** = 86:10:14.

$[\alpha]_D^{20} +135$ (mezcla **5c:4c:6c** ó **7c** = 86:10:4, c 2.0, CHCl₃).

¹H-RMN: 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34-7.24 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.84-4.75 (m, 3H), 3.65 (s, 3H) 2.43 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 160.0, 141.8, 141.1, 129.4, 129.0, 128.2, 125.4, 114.6, 87.5, 60.2, 55.3, 21.4, 16.9.

(2*S*,3*S*,(S)*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-5-fenil-1-metil-1-nitro-4-penten-3-amina (4d) y (2*R*,3*S*,(S)*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-5-fenil-1-metil-1-nitro-4-penten-3-amina (5d).



Determinada tras purificación de los productos en cromatografía en columna.

Rdto. 4d = 36 % (aceite amarillo); **Rdto. 5d** = 34 % (aceite incoloro). Obtenidos tras purificación en columna (Hex/AcOEt = 2:1).

- Datos de **4d**:

$[\alpha]_D^{20} +134$ (c 0.8, CHCl₃).

IR (película): 3196, 2924, 1545, 1088, 1056 cm⁻¹

EMAR (FAB): Encontrado: 345.1282.

(C₁₈H₂₁N₂O₃S) Calculado: 345.1272.

EM (FAB): 345 (M+1, 55), 139 (100), 154 (10).

¹H-RMN: 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 4.77-4.58 (m, 2H), 4.46-4.32 (qd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 142.0, 141.1, 135.8, 135.5, 129.7, 128.7, 128.6, 126.8, 125.5, 123.9, 85.9, 58.8, 21.4, 16.2.

- Datos de **5d**, deducidos de una mezcla **5c/4c/6c** ó **7c** = 86:10:14.

$[\alpha]_D^{20} +143$ (c 0.8, CHCl₃).

IR (película): 3196, 2924, 1545, 1088, 1056 cm⁻¹

EMAR (FAB): Encontrado: 345.1279.

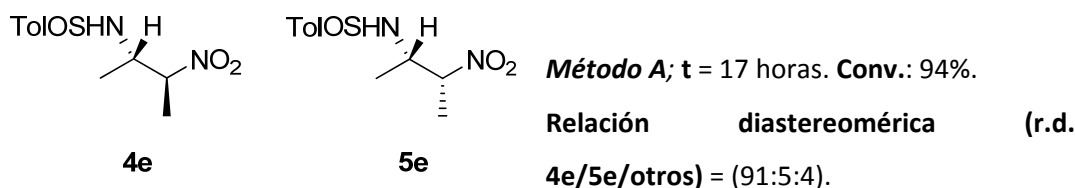
(C₁₈H₂₁N₂O₃S) Calculado: 345.1272.

EM (FAB): 345 (M+1, 9), 139 (100), 154 (24).

¹H-RMN: 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43-7.29 (m, 7H), 6.75 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.16 (dd, $J = 15.8, 8.1$ Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 2H), 4.43-4.34 (ddd, $J = 6.5, 4.1, 1.1$, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.8$, 3H).

¹³C-RMN: 142.0, 141.3, 136.4, 135.6, 129.8, 128.7, 128.6, 126.9, 125.5, 122.6, 86.0, 58.2, 21.4, 15.4.

(2*S*, 3*S*, (S*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-3-nitro-2-butanamina (4e) y (2*S*, 3*R*, (S*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-3-nitro-2-butanamina (5e).



Rdto. global (4e/5e = 55:45) = 80 % tras purificación en columna (CombiFlash). Relación diastereomérica determinada por HPLC [Chiralpk AD (Hex/iPrOH = 93:7), 0.7 mL/min; $\tau_{\text{mayor}} = 27.3$ min, $\tau_{\text{menor}} = 32.9$ min].

- Datos de la mezcla (**4e/5e** = 55:45).

IR (película): 3196, 1550, 1389, 1452, 1391, 1363, 1088, 1058 cm^{-1}

EMAR (FAB): Encontrado: 257.0973.

($\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Calculado: 257.0960.

EM (FAB): 257.1 ($\text{M}+1$, 59), 139 (100), 55 (16).

Análisis elemental: Encontrado: C, 51.76; H, 6.32; N, 10.65; S, 12.27.

($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Calculado: C, 51.54; H, 6.29; N, 10.93; S, 12.51.

¹H-RMN: 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H **4e**); 7.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H **5e**), 7.28 (da, 2H **4e** y 2H **5e**), 4.73 (da, $J = 8.9$ Hz, 1H **4e** and 1H **5e**), 4.45-4.36 (m, 1H **4e** y 1H **5e**), 3.77-3.58 (m, 1H **4e** y 1H **5e**), 2.40 (s, 3H **4e** y 3H **5e**), 1.37-1.31 (4d, 6H **4e** y 6H **5e**).

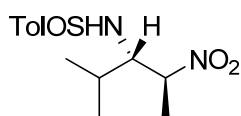
- Datos de **4e**, deducidos de la mezcla.

¹³C-RMN: 141.8, 140.7, 129.7, 125.7, 86.7, 51.3, 21.4, 18.4, 14.9.

- Datos de **5e**, deducidos de la mezcla.

¹³C-RMN: 141.7, 140.3, 129.6, 125.8, 87.0, 51.1, 20.0, 15.6, 14.2.

(2*S*,3*S*,(S)*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-4-metil-2-nitro-3-pentanamina (4f**).**



4f

Método A; t = 138 horas. **Conv.:** 62%.

Relación diastereomérica (r.d. **4f/5f) = (83:17).**

Purificación:

- Por cromatografía en columnas (*CombiFlash*).

Rdto. global (4f/5f** = 83:17):** 48 %, recuperándose un 17% del sustrato de partida **1f**.

- Por cristalización en éter del crudo de la reacción.

Rdto. Global (4f/5f** = 93:7):** 70%.

- Datos de **4f**, obtenido puro tras sucesivas cristalizaciones en éter:

$[\alpha]_D^{20} +33$ (c 1.0, CHCl₃).

IR (película): 3197, 1549, 1454, 1389, 1362, 1089, 1061 cm⁻¹

P.f.: 115-116 °C (sólido blanco).

EMAR (FAB): Encontrado: 285.1281.

(C₁₃H₂₁N₂O₃S) Calculado: 285.1273.

EM (FAB): 319.1 (M+1, 81), 154 (32), 139 (100).

Análisis elemental: Encontrado: C, 55.0; H, 6.94; N, 9.56; S, 11.00.

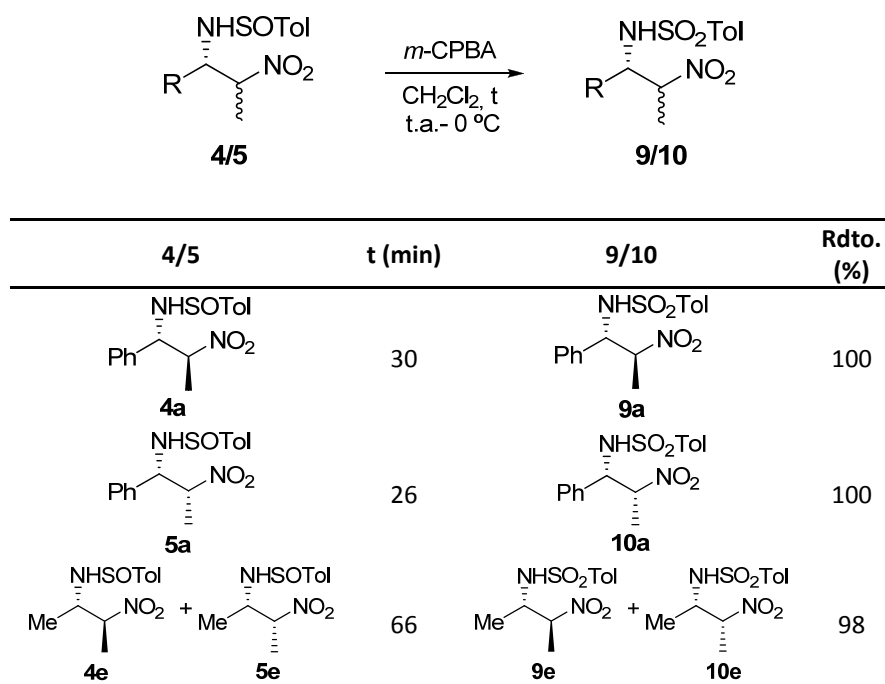
(C₁₃H₂₀N₂O₃S) Calculado: C, 54.91; H, 7.09; N, 9.85; S, 11.28.

¹H-RMN: 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.72 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 9.3, 7.3, 4.5 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.83 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 3H); 1.03 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

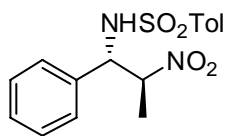
¹³C-RMN: 142.5, 141.9, 129.7, 125.3, 83.7, 64.4, 31.8, 21.4, 20.1, 19.2, 17.9.

4.3. Procedimiento general para la oxidación de *p*-Tolilsulfinilaminas (**4, 5**) a *p*-Tolilsulfonilaminas (**9, 10**).

Sobre una disolución de la correspondiente sulfinilamina (0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) a 0 °C, se añadieron 0,12 mmoles de *m*-CPBA. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30-50 minutos y el curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Cuando la reacción finalizó, se añadió 1 mL de CH₂Cl₂, se lavó la fase orgánica con NaHSO₃ (2 x 1 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 1 mL). Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 1 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida, obteniéndose la correspondiente sulfonilamina (**9** ó **10**) sin purificación adicional.c



Los productos descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el procedimiento general **4.3**.

(1S, 2S)-N-(p-Tolilsulfonil)-1-fenil-2-nitropropanamina (9a).

t = 30 minutos. **Rdto.:** 100 % (sólido blanco).

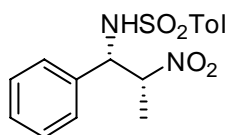
$[\alpha]_D^{20} +68$ (c 0.4, CHCl₃).

IR (película): 3255, 1598, 1458, 1388, 1359, 1165, 1092, 1068 cm⁻¹.

P.f.: 170 -172 °C.

¹H-RMN: 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22-7.01 (m, 7H), 5.8 (da, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.89-4.75 (m 2H), 2.35 (s, 3H) 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 143.7, 136.7, 135.1, 128.7, 128.8, 127.1, 127.2, 86.2, 60.3, 21.4, 15.56.

(1S, 2R)-N-(p-Tolilsulfonil)-1-fenil-2-nitropropanamina (10a).

t = 30 minutos. **Rdto.:** 100 % (sólido blanco).

$[\alpha]_D^{20} +55$ (c 0.1, CHCl₃).

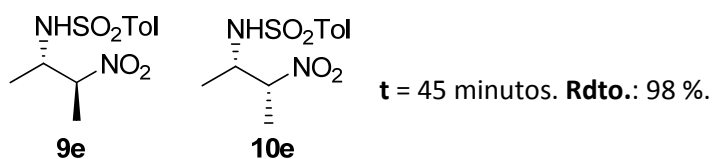
IR (película): 3419, 1551, 1458, 1389, 1321, 1162, 1089 cm⁻¹.

P.f.: 156 - 157 °C.

¹H-RMN: 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30-6.95 (m, 7H), 5.50 (da, *J*=9Hz, 1H), 4.78 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, *J* =6.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 143.7, 136.7 134.9, 129.5, 128.8, 128.7, 127.41 126.8, 86.0, 60.2, 21.4, 15.7.

(2*S*,3*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfonyl)-3-nitro-2-butanamina (9e) y (2*S*, 3*R*)-*N*-(*p*-Tolilsulfonyl)-3-nitro-2-butanamina (10e).



- Datos de la mezcla (**9e/10e**).

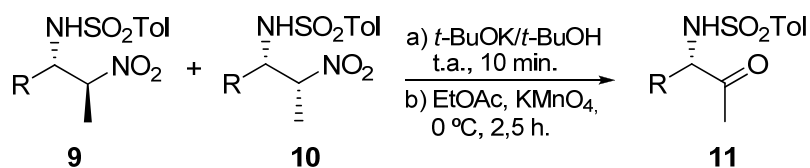
IR (película): 3277, 1552, 1439, 1394, 1334, 1093, 1034 cm⁻¹.

¹H-RMN: 7.76-7.73 (m, 4H), 7.31(da, *J* = 8.1 Hz, 4H), 5.42-5.37 (m, 2H), 4.59 (cd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 4.49 (cd, *J* = 1.9, 1.6Hz, 1H), 3.80-3.69 (m 2H), 2.42 (s, 6H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 150.0, 143.9, 137.4, 130.0, 127.0 127.0, 86.2, 86.2, 53.5, 52.1, 51.6, 21.5; 17.5, 16.7, 15.4, 15.3.

4.4. Método general para la síntesis de *N*-sulfonil- α -aminometilketonas (**11**)⁴

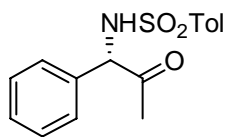
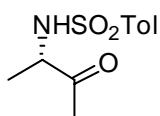
Una disolución de la correspondiente nitro sulfona **9** ó **10** (0,075 mmol) en 3 mL de *t*-BuOH a 60 °C se añade sobre otra disolución de KO^tBu en 1 mL de *t*-BuOH a temperatura ambiente. La reacción se agita durante 10 minutos (tiempo en el que la reacción alcanza temperatura ambiente). Transcurrido este tiempo, se añaden 18 mL de AcOEt y se enfría la mezcla de reacción a 0 °C. Inmediatamente, se añade una disolución a 0 °C de KMnO₄ (0,11 mmol) en 5,4 mL de agua. La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 2 horas y 30 minutos a 0 °C, y una vez transcurrido este tiempo, se añade una disolución 1M de H₂SO₄, dejándose agitar otros 5 minutos. Posteriormente se añaden 0,15 mL de otra disolución 1M de NaHSO₃ hasta que la disolución torna incolora. Se separan las dos fases y se extrae la acuosa con AcOEt (2 x 4 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan con agua-hielo (2 x 4 mL), NaCl (1 x 4 mL) y se secan sobre MgSO₄ anhidro, eliminándose el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando mezclas Hexano/AcOEt (desde 9:1 a 7:3).



R	9/10	11	Rdto. (%)	e.e. (%)
Ph	9a/10a = 58:42	11a	73	80
Me	9e/10e = 56:44	11e	90	99

Los productos **11a** y **11e** descritos a continuación se prepararon siguiendo el método general **4.4**. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 90:10), 1,0 mL/min], y los tiempos de retención (τ) se indican en cada compuesto.

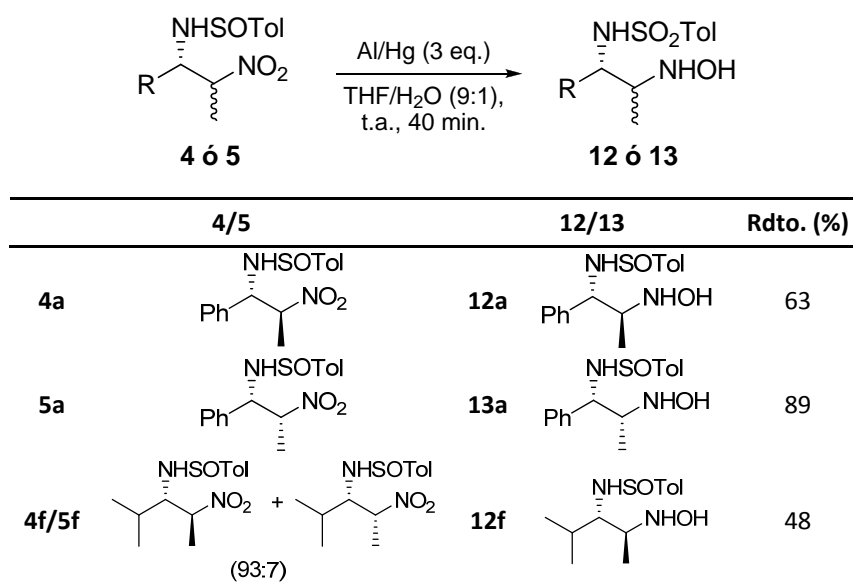
⁴ Kornblum, N.; Ericson, A. S.; Nelly, W. J.; Henggeler, B. J. *Org. Chem.* **1982**, 47, 4534.

(S)-(+)-N-(p-tolilsulfonil)-3-amino-3-fenil-2-propanona (11a).⁵**Rdto.:** 73 %.**e.e.** = 80 % (τ_{mayor} = 41,8 min, τ_{minor} = 37,1 min).**P.f.:** 157 °C (sólido blanco), [Ref 15 P.f.: 136 – 137 °C]. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** +202 (c 0.8, CHCl₃), ee = 80%. [Ref 15 **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** +287 (c 0.8, CHCl₃)].**(S)-(+)-N-(p-tolilsulfonil)-3-amino-2-butanona (11e).****Rdto.:** 90 %.**e.e.** = >99 % (τ_{mayor} = 21,8 min, τ_{minor} = 37,1 min). **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** +57 (c 0.6, CHCl₃).**IR** (película): 3269, 1721, 1428, 1420, 1050, 1088, 1050 cm⁻¹.**P.f.:** 93 - 94 °C.**EMAR** (FAB): Encontrado: 242.0852.(C₁₁H₁₅NO₃S) Calculado: 242.0851.**EM** (FAB): 242.0 (M+1, 100), 198.0 (42), 155.0 (38), 136.0 (37), 91.0 (47).**¹H-RMN:** 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz 2H), 5.6 (da, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.93 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) 1.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).**¹³C-RMN:** 205.6, 143.6, 136.9, 129.7, 127.1, 57.7, 26.2, 21.5, 18.8.

⁵ La cetona **8a** se encuentra descrita en: (a) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Liu, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3393; (b) Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Moller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 557.

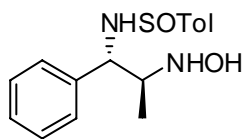
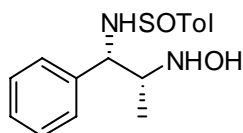
4.5. Procedimiento general para la síntesis de β -hidroxilaminas.⁶

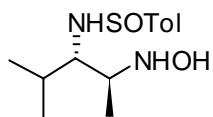
Sobre una disolución de la correspondiente *N*-sulfinilnitroamina (0,12 mmol) en 11,7 mL de una mezcla THF/H₂O : 9/1 se añaden 48 mg de amalgama de Aluminio (3 eq.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos, transcurridos los cuáles, se filtra sobre celita y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando una mezcla Hexano/AcOEt (2:1).



Los productos **12a**, **13a** y **12f** descritos a continuación se prepararon siguiendo el método general **4.5**.

⁶ (a) Corey, E. J.; Vlattas, I.; Andersen, N. H.; Hardin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3245; (b) Nakagawa, M.; Kodato, S.; Kakayama, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6281.

(1S,2S,(S)S)-N-(p-Tolilsulfinil)-1-fenil-2-hidroxiaminopropanamina (12a).**Rdto.:** 63 % (aceite incoloro). $[\alpha]_D^{20} +74$ (c 1.7, CHCl₃).**IR** (película): 3251, 2100, 1650 1492, 1455, 1087, 1042 cm⁻¹.**EMAR** (FAB): Encontrado: 305.1330.(C₁₆H₂₀N₂O₂S) Calculado: 305.1327.**EM** (FAB): 305.0 (M+1, 33), 106 (100), 57 (49).**¹H-RMN:** 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 7H), 5.49 (da, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 2.97 (dc, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).**¹³C-RMN:** 142.1, 141.4, 140.3, 129.5, 128.6, 128.2, 128, 125.5, 61.5, 61.4, 21.3, 15.4.**(1S,2R,(S)S)-N-(p-Tolilsulfinil)-1-fenil-2-hidroxiaminopropanamina (13a).****Rdto.:** 89 % (aceite incoloro). $[\alpha]_D^{20} +78$ (c 0.2, CHCl₃).**IR** (película): 3251, 1632, 1492, 1453, 1089, 1054 cm⁻¹.**EMAR:** Encontrado: 305.1322.(C₁₆H₂₀N₂O₂S) Calculado: 305.1323.**EM** (FAB): 305.0 (M+1, 33), 106 (100), 57 (49).**¹H-RMN:** 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 7H), 5.07 (bt, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.95 (bd, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.40 (dq *J* = 6.7 and 4.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.69 (d *J* = 6.7 Hz, 3H).**¹³C-RMN:** 142.0, 141.7, 139.3, 129.7, 128.5, 127.6, 127.5, 125.4, 61.2, 57.4, 21.4, 10.8.

(3*S*,4*S*,(*S*)-*N*-(*p*-Tolilsulfinil)-2-hidroxi-amino-4-metil-3-pentanamina (12f).**Rdto.:** 48 % (aceite incoloro).**[α]_D²⁰** +83 (c 0.9, CHCl₃).**IR** (película): 3352, 2089, 1645, 1492, 1464, 1087, 1045, 1015 cm⁻¹.**EMAR:** Encontrado: 271.1495.(C₁₃H₂₂N₂O₂S) Calculado: 271.1486.**EM** (FAB): 271.2 (M+1, 46), 194 (100), 109 (17), 139 (21), 83 (43).

¹H-RMN: 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.30 (da, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.79 (dc, *J* = 9.7, 6.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.89 (quint, *J* = 6.8, 2.5Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.81 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.7Hz, 3H).

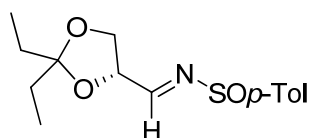
¹³C NMR: 129.6, 125.3, 64.1, 57.9, 30.9, 29.4, 21.4, 21.3, 14.9, 14.17, 14.0.

4.6. Productos sintetizados en la síntesis del (-)-oseltamivir fosfato 14

A continuación se describirán los compuestos preparados en el Capítulo 3, ordenados por orden de aparición en el mismo.

En algunos productos se aportan únicamente los datos de ^1H -RMN al tratarse de compuestos preparados durante el estudio de reacciones modelo.

[(S,S)-N-[(S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-yl]metileno]-4-*p*-tolilsulfinamida (74)



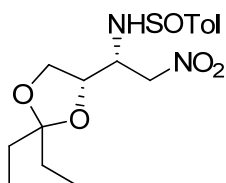
Se obtuvo siguiendo el método general descrito en las ref. 2,3 pero añadiendo 1 eq. de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. El procedimiento experimental es el siguiente: Sobre una disolución de la *N*-sulfinamida ópticamente pura (500 mg, 1.7 mmol) en diclorometano y atmósfera de argón, se adicionan de forma consecutiva el aldehído **81** (2,5 mmol) y $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,7 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Una vez transcurrido este tiempo, se adicionan 3 mL de MeOH y gota a gota una disolución saturada de NaHCO_3 hasta la formación de un precipitado. A continuación la mezcla de reacción se filtra sobre una placa filtrante que contiene celita y Na_2SO_4 anhidro, lavando el precipitado con 150 mL de AcOEt. Tras eliminación del disolvente del filtrado, se obtiene un aceite amarillo.

A continuación se facilitan los valores de desplazamiento químico de las señales pertenecientes a la *N*-sulfinilimina **74** observadas en el crudo de reacción.

^1H -RMN: 8.16 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.63 (m, 4H), 0.88 (m, 6H).

Las nitroaminas **75a** y **75b** se obtuvieron siguiendo el método general descrito en la sección 4.2. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna empleando Hex/AcOEt (90:10).

[1*S*,(*S*)*S*]-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-1-[(*S*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]-2-nitroetanamina (75a).



Método A; t = 24 horas.

Relación diastereomérica (r.d. 75a/75b) = (90:10).

Rdto. global= 70 %.

Rdto. 75a puro: 61 % tras cromatografía en columna (aceite incoloro).

- Datos de **75a**:

$[\alpha]_D^{20} +87$ (c 5.6, CHCl₃).

EMAR (FAB): Encontrado: 357.1476.

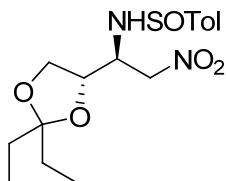
(C₁₆H₂₅N₂O₅S) Calculado: 357.1484.

EM (FAB): (M⁺+1, 20), 139 (100).

¹H-RMN: 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.73 (d, *J* = 8.2, 1H), 4.46 (d, *J* = 12.7, 8.2 Hz, 1H), 4.23 (dt, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.16-4.00 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN: 142.2, 141.5, 129.8, 125.4, 113.6, 76.7, 74.2, 65.8, 50.0, 28.9, 27.7, 21.4, 8.3, 8.1.

[1*R*,(*S*)*S*]-*N*-(*p*-tolilsulfinil)-1-[(*S*)-2,2-dietil-1,3-dioxolan-4-il]-2-nitroetanamina (75b).



Método A; t = 24 horas.

Relación diastereomérica (r.d. 75a/75b) = (90:10).

Rdto. global= 70 %.

Rdto. 75b puro: 9 % tras cromatografía en columna (aceite incoloro).

- Datos de **75b**:

$[\alpha]_D^{20}$ -68 (c 4.0, CHCl₃).

EMAR (FAB): Encontrado: 357.1484.

(C₁₆H₂₅N₂O₅S) Calculado: 357.1484.

EM (FAB): (M⁺+1, 78), 139 (100).

¹H-RMN: 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.68 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 1H), 4.14 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.44 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.53 (m, 4H), 0.80 (m, 6H).

¹³C-RMN: 142.2, 140.5, 129.8, 125.6, 114.4, 77.4, 75.5, 68.0, 55.1, 29.2, 28.5, 21.4, 8.2, 7.9.

4.6.1. Procedimiento general para la desulfinilación y acetilación del compuesto 75.

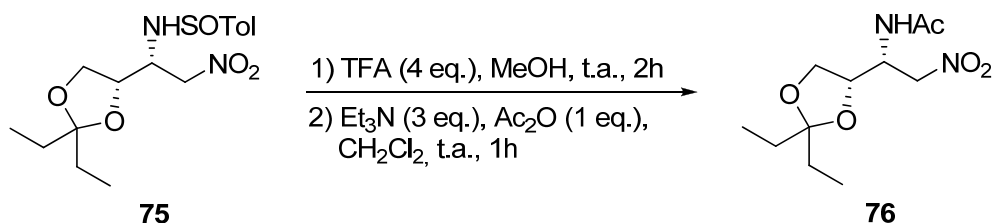
Etapas 1

Sobre una disolución de la β-nitroamina **75** (150 mg, 0.58 mmol) en 5 mL de MeOH a temperatura ambiente se añaden 4 eq. de TFA (2.3 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2 horas, siguiendo el curso de la misma por TLC (Hex/AcOEt, 1:1). Cuando la reacción ha terminado, el disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo.

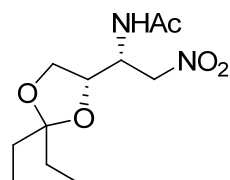
Etapas 2

El crudo anterior se disuelve en 5 mL de CH₂Cl₂ y se adiciona lentamente y de forma consecutiva, Et₃N (1.7 mmol) y 1 eq. de Ac₂O (0.58 mmol), dejándose agitar esta mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo, se

adicionan 3 mL de NH_4Cl y se extrae la fase orgánica con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo que se purifica por cromatografía en columna empleando una mezcla Hex/AcOEt en proporción indicada.



(1R)-{1-[(S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]-2-nitroetil}acetamida (76).



Purificación: cromatografía en columna; **eluyente:** Hex/AcOEt (3:1).

Rdto. = 40 %.

- Datos de **76**:

$[\alpha]_D^{20} +24$ (c 0.7, CHCl_3).

EMAR (FAB): Encontrado: 261.1451.

($\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$) Calculado: 261.1450.

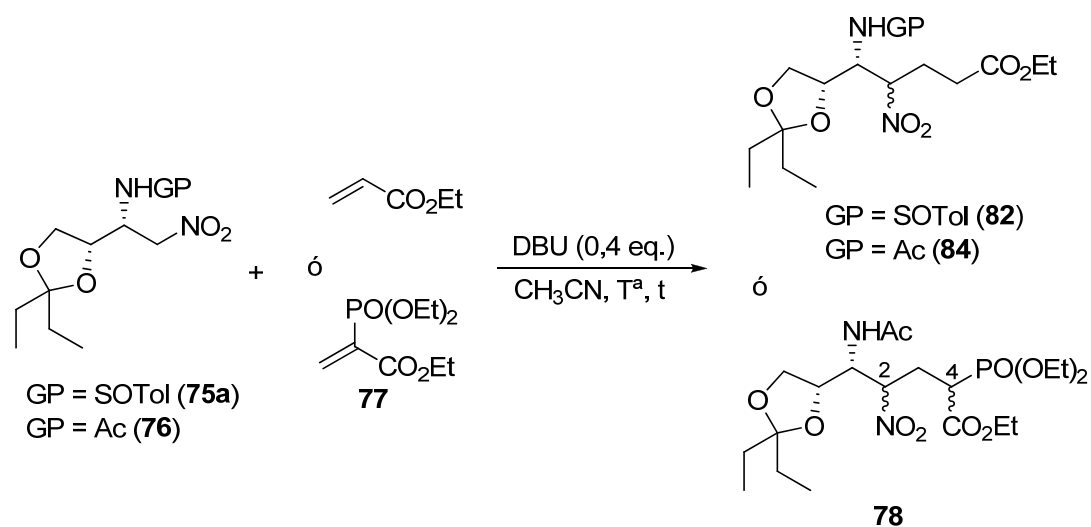
EM (FAB): ($\text{M}^+ + 1$, 60), 175 (100).

^1H -RMN: 5.94 (da, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.29 (dt, $J = 6.8$, 2.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 8.5$, 7.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 8.5$, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.69 (dc, $J = 7.4$, 2.8 Hz, 2H), 1.59 (c, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

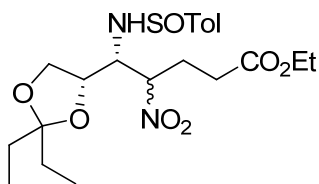
^{13}C -RMN: 142.2, 141.5, 129.8, 125.4, 113.6, 76.7, 74.2, 65.8, 50.0, 28.9, 27.7, 21.4, 8.3, 8.1.

4.6.2. Procedimiento general para la reacción de adición de Michael de los compuestos **75** y **76** sobre el etilacrilato o el fosfonato **77**.

Sobre una disolución, a la temperatura indicada en cada caso, de la correspondiente nitroamina **75** o **76** (0,08 mmol) en 2 mL de CH₃CN se añade DBU (0,03 mmol). A continuación se adiciona acrilato de etilo (0,4 mmol para **75** y 0,12 mmol para **76**) o el fosfonato **77** (0,096 mmol) según corresponda. La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante el tiempo indicado en cada caso, transcurrido el cuál, se filtra sobre gel de sílice, se lava con AcOEt y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando una mezcla Hexano/AcOEt en la proporción indicada en cada caso, obteniéndose la mezcla de todos los diastereoisómeros.



Etil (5*R*,*S*)-5-[(*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]-5-(*p*-tolilsulfinamida)-4-nitropentanoato (82).



Método general; $T^a = -10\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 12$ horas.

Aceptor de Michael = Acrilato de etilo (0,4 mmol).

Purificación: cromatografía en columna; **eluyente:**

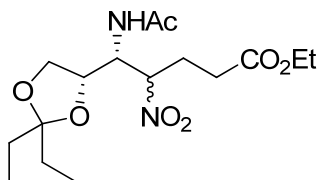
Hex/AcOEt (10:1).

Rdto. Global (mezcla de diastereoisómeros)= 47 %.

- Datos de **82** (mezcla de diastereoisómeros):

$^1\text{H-RMN}$: 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 4.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.23-3.96 (m, 12H), 3.80 (m, 2H), 2.42 (s, 6H), 2.39-2.00 (m, 4H), 1.87-1.50 (m, 12H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.92-0.80 (m, 12H).

Etil (5*R*)-5-acetamido-5-[(*S*)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]-4-nitropentanoato. (84).



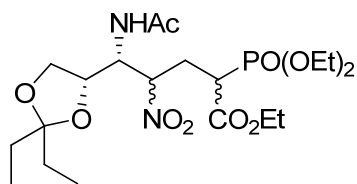
Método general; $T^a = -10\text{ }^{\circ}\text{C}$; $t = 20$ horas.

Aceptor de Michael = Acrilato de etilo (0,12 mmol).

- Datos más característicos de **84** (mezcla de diastereoisómeros) extraídos del crudo de reacción:

$^1\text{H-RMN}$: 6.25, (da, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10, (da, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.50-2.10 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.87-1.50 (m, 12H), 1.25-1.23 (m, 6H), 0.92-0.80 (m, 12H).

Etil (5R)-5-acetamido-2-((dietoxifosforil)-5-[(S)-2,2-diethyl-1,3-dioxolan-4-il]-4-nitropentanoato (78).



Método general; T^a = -20 °C; t = 30 horas.

Aceptor de Michael = fosfonato **77** (0,096 mmol).

Purificación: cromatografía en columna; **eluyente:**

Hex/AcOEt (30:70).

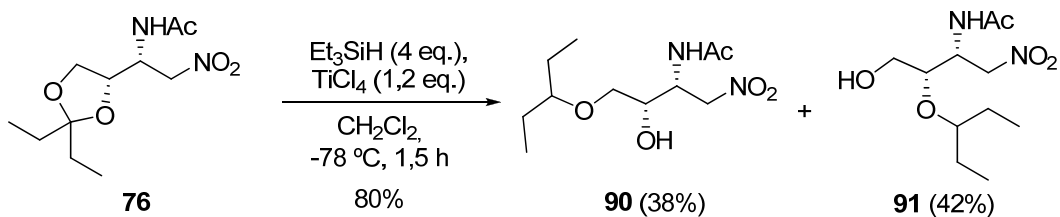
Rdto. Global (mezcla de diastereoisómeros)= 70 %.

- Datos más característicos de **78** (mezcla de diastereoisómeros):

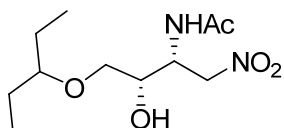
¹H-RMN: 6.13 (m, 3H), 5.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.65-3.35 (m, 8H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 0.96-0.81 (m, 24H).

4.6.3. Procedimiento general para las reacciones de apertura reductora de los compuestos **76** y **78**.

Sobre una disolución del cetal correspondiente (**76** y **78**, 0.040 mmol) en 1,25 mL de CH₂Cl₂ a -78 °C y en atmósfera de argón, se añaden, de forma consecutiva, Et₃SiH (0.16 mmol) y TiCl₄ (0.048 mmol para **76** y 0.080 mmol para **78**). La mezcla de reacción se agita a la temperatura y tiempo indicados en cada caso, siguiéndose el curso de la reacción por TLC (AcOEt). Cuando la reacción finaliza, se añaden 5 mL de H₂O y la fase orgánica se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL) y AcOEt (2 x 5 mL). A continuación, los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando Hex/AcOEt en la proporción indicada en cada caso.



(2R, 3S)-N-3-hidroxi-1-nitro-4-(pentan-3-iloxi)butan-2-il)acetamida (90).



Método general; t = 1,5 horas.

Purificación: cromatografía en columna; **eluyente:** Hex/AcOEt

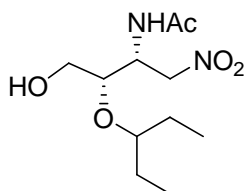
(50:50).

Rdto. = 38 %.

- Datos de **90**:

¹H-RMN: 6.00 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.30 (dd, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.41 (m, 4H), 0.80 (dt, 6H).

(2R,3S)-N-4-hidroxi-1-nitro-3-(pentan-3-iloxi)butan-2-il)acetamida (91).



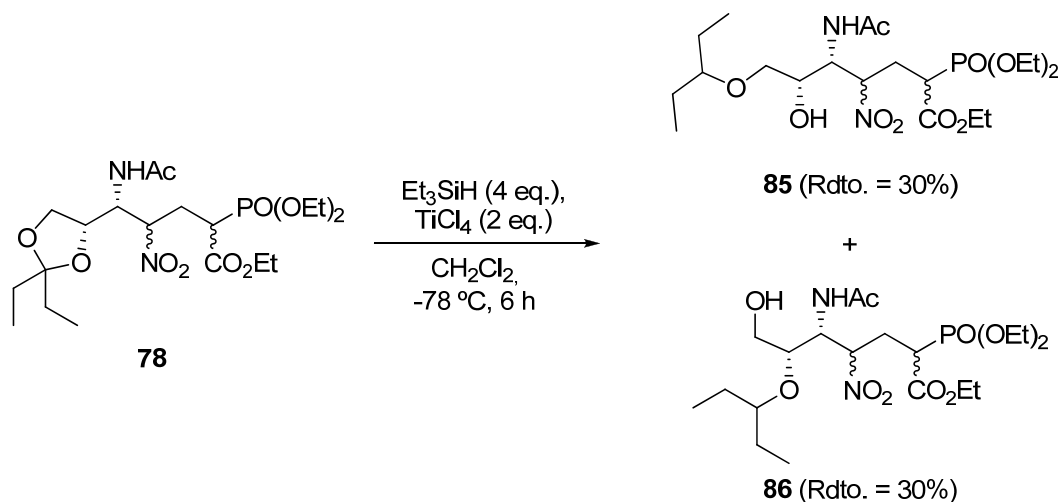
Método general; t = 1,5 horas.

Purificación: cromatografía en columna; **eluyente:** Hex/AcOEt (50:50).

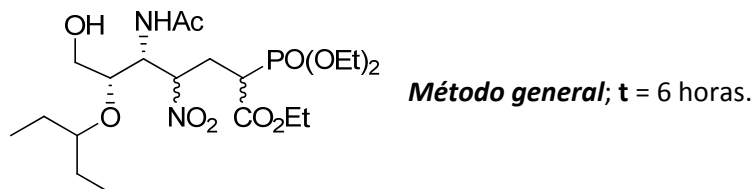
Rdto. = 42 %.

- Datos de **91**:

¹H-RMN: 5.95 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.80-3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.50 (m, 4H), 0.90 (m, 6H).



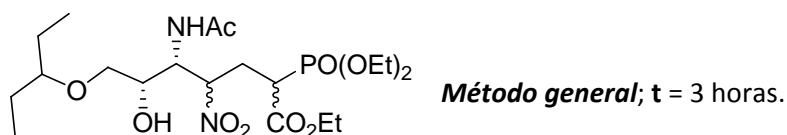
Etil (5R,6S)-5-acetamido-2-(dietoxifosforil)-7-hidroxi-4-nitro-6-(pentan-3-iloxi)heptanoato (86).



- Señales más características de **86** (mezcla de diastereoisómeros):

¹H-RMN: 6.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Etil (5R,6S)-5-acetamido-2-(dietoxifosforil)-6-hidroxi-4-nitro-6-(pentan-3-iloxi)heptanoato (85).



- Señales más características de **85** (mezcla de diastereoisómeros):

¹H-RMN: 6.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

4.7. Bibliografía

1. D. D. Perrin; D. R. Perrin. *Purification of Laboratory Chemicals*; Pergamon Press: Oxford, 1989.
2. Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1403.
3. García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179.
4. Kornblum, N.; Ericson, A. S.; Nelly, W. J.; Henggeler, B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4534.
5. La cetona **8a** se encuentra descrita en: (a) Davis, F. A.; Ramachandar, T.; Liu, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3393; (b) Adam, W.; Roschmann, K. J.; Saha-Moller, C. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 557.
6. (a) Corey, E. J.; Vlattas, I.; Andersen, N. H.; Hardin, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3245; (b) Nakagawa, M.; Kodato, S.; Kakayama, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6281.

PARTE II

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

El trabajo realizado en esta segunda parte de la presente Tesis Doctoral se centra en el área de la organocatálisis y, particularmente, en el uso de alcaloides de tipo cinchona como bases quirales. Por ello, al final de este capítulo se comentarán algunas características estructurales de los alcaloides de tipo cinchona que nos ayuden a comprender su comportamiento como bases quirales. No obstante, es importante destacar que este tipo de estructuras, consideradas como catalizadores privilegiados,¹ se han utilizado no solo como bases en sí, sino también como esqueletos para la preparación de otros catalizadores que ejercen otro tipo de activación. Por esta razón, hemos pensado que no se puede entender el interés y utilidad de los alcaloides cinchona fuera del contexto general del avance de la organocatálisis, ya que en algunos casos no existe un solo tipo de activación sino que están interrelacionados entre sí.

Por esta razón, en el presente capítulo se pretende dar una idea general del origen y estado actual de la organocatálisis, describir brevemente los tipos de activación que han inducido al diseño de nuevas reacciones enantioselectivas y mostrar algunos ejemplos de las mismas, prestando especial atención al uso de los alcaloides cinchona en general, y a su uso como bases quirales en particular.

Para ello, en primer lugar hemos analizado bibliométricamente el impacto de la organocatálisis en la química orgánica y mencionado sus ventajas. A continuación hemos elaborado un pequeño resumen de los trabajos que significaron el punto de partida de las distintas estrategias en organocatálisis, recogido en el apartado **1.1** denominado como *Desarrollo histórico*. Estos trabajos se han ordenado cronológicamente, y datan hasta el año 2000, año en el que MacMillan² introdujo el término de “organocatálisis” y en el que se puede decir que tuvo lugar su explosión como estrategia para la síntesis de moléculas ópticamente activas.

A continuación, describiremos brevemente los modos de activación de aquellas estrategias más explotadas desde el año 2000, analizando algunas de sus características

¹ Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.

² Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.

esenciales, mostrando algunos de sus ejemplos más representativos y destacando el uso de los alcaloides cinchona en cada uno de ellos (apartado 1.2).

Como se dijo en el Prefacio, el empleo de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones orgánicas es un campo relativamente nuevo dentro del dominio de la síntesis enantioselectiva.³ Comenzó a considerarse de forma extendida a partir de mediados de los años 90, y desde el año 2000, la organocatálisis ha crecido de forma exponencial, como indica la **Figura 1.1**. Este gráfico se ha obtenido realizando una búsqueda por tema (*topic*) utilizando la plataforma Web of Knowledge en la base de datos Web of Science del término truncado “*organocat**”, lo que incluiría los términos “*organocatalyst*, *organocatalysis* y *organocatalytic*”.⁴

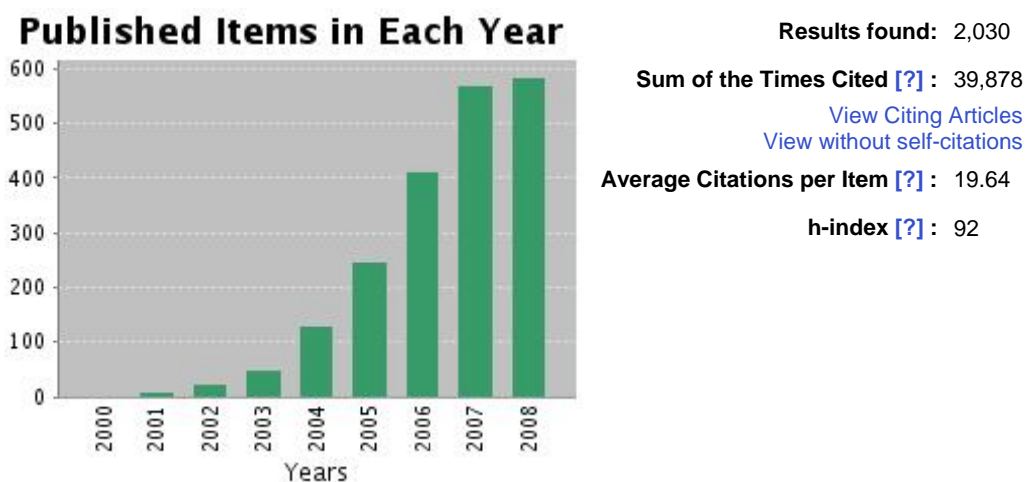


Figura 1.1. Diagrama indicativo del número de artículos por año dedicados al uso de conceptos organocatalíticos.

³ Reviews: a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. c) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis—From Biomimetic Concepts to Powerful Methods for Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. d) Pellisier, H.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267. e) Gaunt, M. J.; Johansson, C.; McNally, A.; Ngoc T. *Drug Discovery Today* _ Volume 12, Numbers 1/2 _ January 2007. f) MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304. g) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis—Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. Para ver un número temático sobre organocatálisis: *Chem. Rev.* **2007**, *107*, Número 12.

⁴ Análisis realizado el 27 de enero del 2009.

Los datos mostrados a la derecha de la **Figura 1.1** se interpretan como sigue: se han encontrado 2.030 publicaciones, incluyendo artículos de revisión, que han sido citadas aproximadamente 40.000 veces con una media de citación por publicación de aproximadamente 20 veces. Además, de las 2.030 publicaciones, hay 92 citadas al menos 92 veces (índice *h*). Estos valores no hacen más que demostrar el impacto que la organocatálisis ha tenido en la química orgánica sintética. No obstante, es importante aclarar que esta búsqueda es meramente orientativa, ya que no contiene todas aquellas publicaciones que no han incluido el término organocatálisis, y por supuesto, aquellas anteriores al año 2000, puesto que, como dijimos, el vocablo en sí no había sido aún introducido en el lenguaje científico.

El crecimiento tan abrupto reflejado en el gráfico sólo es posible cuando un campo ofrece ventajas reales a los investigadores propios del área y a los que utilizan los resultados de ésta. Las ventajas fundamentales de la organocatálisis estriban en el *ahorro de costes, tiempo y energía, en la sencillez de sus procedimientos experimentales, y en la minimización de residuos químicos*. Estas ventajas se deben fundamentalmente a cuatro factores de carácter conceptual y operacional:

- ✖ La organocatálisis permite el desarrollo de nuevos modos de activación de sustratos, lo que posibilita la invención de transformaciones desconocidas previamente.
- ✖ Los procesos organocatalíticos proporcionan la capacidad de catalizar transformaciones orgánicas conocidas con quimio-, regio-, diastereo-, o enantioselectividades ortogonales o complementarias a las catalizadas por metales.
- ✖ Los catalizadores orgánicos son, generalmente, insensibles al oxígeno y a la humedad de la atmósfera. En consecuencia, ni requieren el uso de atmósferas inertes, ni reactivos o disolventes secos, ni es necesario almacenarlos en recipientes libres de aire o humedad.

- ✖ Una cantidad considerable de moléculas orgánicas pueden obtenerse como un único enantiómero de fuentes naturales (aminoácidos, carbohidratos, hidroxiácidos, alcaloides, etc.). Esto implica un abaratamiento de costes en su preparación, facilidad en su manipulación y la posibilidad de obtener grandes cantidades del mismo. Además, en muchos casos los organocatalizadores son accesibles en ambas formas enantioméricas, lo que es de gran importancia en la industria farmacéutica.

A la vista de estos hechos, no resulta sorprendente que la organocatálisis se haya convertido en un campo esencial para la síntesis orgánica, hasta el punto de considerarse como un *tercer pilar* en la catálisis asimétrica. En este sentido, la industria farmacéutica y biotecnológica están fomentando el empleo de reacciones organocatalíticas. De esta forma, es razonable pensar que en un futuro la manufacturación de fármacos enantiopuros a gran escala se lleve a cabo de forma rutinaria mediante métodos organocatalíticos.

1.1. Desarrollo histórico

En la **Figura 1.2** se recogen de forma cronológica los primeros ejemplos junto con sus autores de las diferentes estrategias empleadas en organocatálisis.⁵ Estos trabajos se irán comentando seguidamente. Hemos incluido el número de veces que han citado alguno de los trabajos representados en los esquemas, ya que este dato puede ser considerado un indicador de su impacto.

⁵ Diagrama extraído del libro: “*New frontiers in organic synthesis*”.

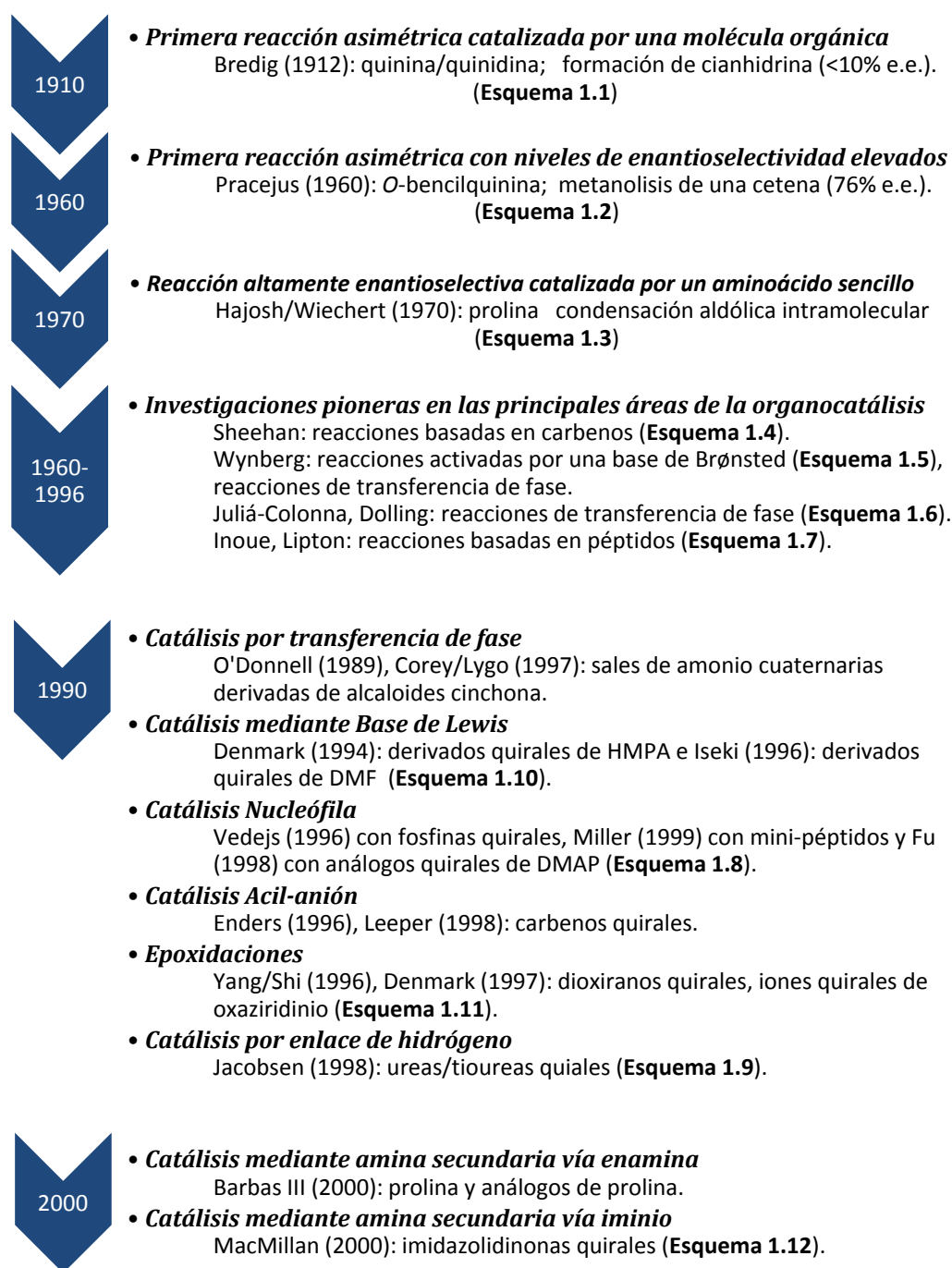
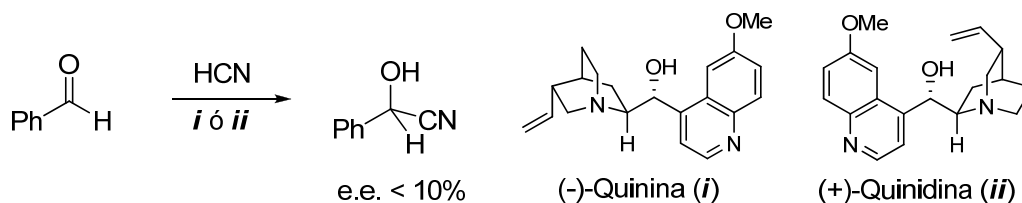


Figura 1.2. Trabajos pioneros que fundaron las bases del campo de la organocatálisis.

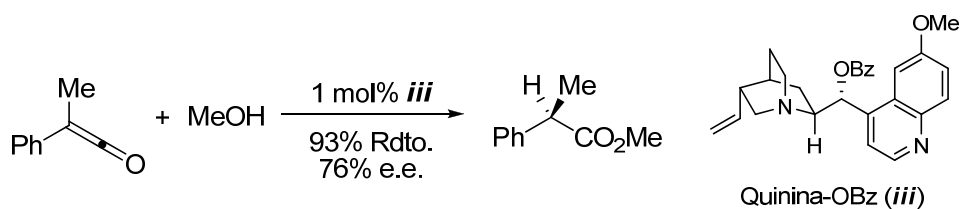
La primera reacción organocatalítica se publicó en el año 1912 a cargo de Bredig y Fiske,⁶ y consistía en la adición de cianuro de hidrógeno sobre benzaldehído catalizada por los alcaloides cinchona, cuyo modo de activación se comentará con más detalle en el apartado 1.2. Las cianohidrinas resultantes se obtuvieron ópticamente activas aunque con excesos enantioméricos muy bajos (**Esquema 1.1**). Posteriormente, esta estrategia se amplió a otros aldehídos.⁷



Número de citaciones: 75

Esquema 1.1. Primer ejemplo de reacción organocatalítica promovida por alcaloides cinchona: **Bredig, 1912.**⁶

Sorprendentemente, tuvieron que pasar 50 años hasta la aparición del primer ejemplo de transformación organocatalítica con niveles considerables de enantioselectividad (e.e. hasta 76%). Concretamente fue Pracejus,⁸ quien describió la metanolisis enantioselectiva de fenilmetilcetena empleando como organocatalizador la *O*-benzoilquinina (*iii*) (**Esquema 1.2**).



Número de citaciones: 64

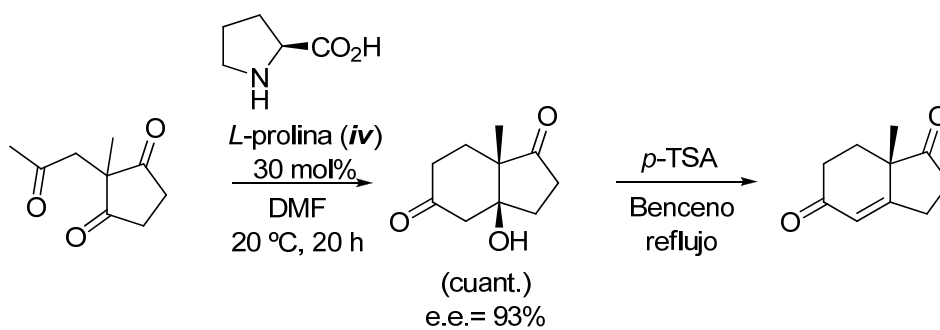
Esquema 1.2. Metanolisis de cetena empleando alcaloides cinchona: **Pracejus, 1960.**⁸

⁶ Bredig, G.; Fiske, P. S.; *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.

⁷ a) Bredig, G.; Minaeff, M. *Biochem. Z.* **1932**, 249, 241. b) Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1634.

⁸ Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.

Los años 70 marcaron un hito en el área de la organocatálisis asimétrica cuando dos grupos de la industria dirigidos por Hajos, en Roche, y Wiechert, en Schering, publicaron las primeras reacciones organocatalíticas aldólicas altamente enantioselectivas, empleando como catalizador el sencillo aminoácido *L*-prolina (**Esquema 1.3**).⁹



Número de citaciones: 605

Esquema 1.3. Anulación de Robinson catalizada por *L*-prolina: reacción de **Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, 1971**.⁹

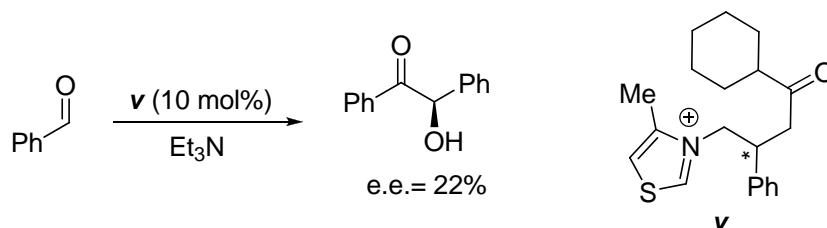
Cabe destacar que esta reacción, referenciada más de 600 veces a partir del año 2000, y su principio catalítico, permanecieron latentes durante 25 años hasta el trabajo de Barbas y col.,¹⁰ en el que desarrollaron la primera variante intermolecular de reacción aldólica directa siguiendo el mismo protocolo. Multitud de químicos se inspiraron en sus estudios para investigar en el campo de lo que se conoció posteriormente como la catálisis vía enamina, provocando por tanto, el renacimiento y, al mismo tiempo, crecimiento de un subgénero de la organocatálisis primordial cuyo modo de activación será comentado más detenidamente en el apartado **1.2**.¹¹

⁹ a) Hajos, Z. G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.

¹⁰ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

¹¹ a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, 298, 1904. b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.

Sheehan y col. a mediados de los 60 llevaron a cabo una condensación benzoínica asimétrica del benzaldehído catalizada por carbenos quirales (**Esquema 1.4**).¹² Aunque los excesos enantioméricos fueron bajos (<25 %), este trabajo constituye el primer ejemplo de lo que se conocería posteriormente como catálisis acil-anión por carbenos quirales,¹³ estudiada más exhaustivamente en los años 90 principalmente por Enders¹⁴ y Leepers.¹⁵



Esquema 1.4. Condensación benzoínica llevada a cabo por el precatalizador de tipo carbeno (**v**).¹²

En los años 70 y 80, varios grupos publicaron el uso de los alcaloides cinchona como catalizadores quirales,¹⁶ aportando más evidencias de su estatus como catalizadores privilegiados¹ en reacciones como adiciones conjugadas,¹⁷ cicloadiciones

¹² Sheehan, J. C.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3666.

¹³ a) Enders, D.; Niemeier, D. O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988.

¹⁴ Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *HeN. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1217.

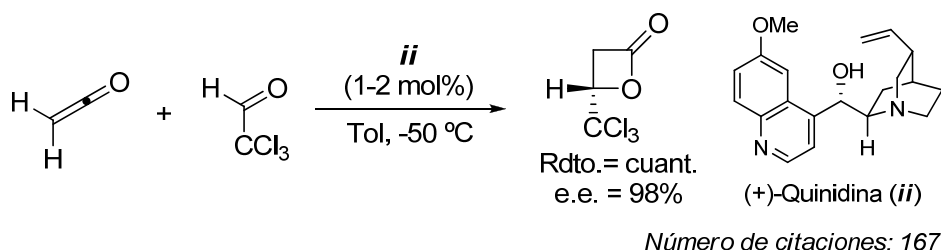
¹⁵ Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3611.

¹⁶ Algunos reviews: a) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961. b) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L. McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.

¹⁷ Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.

hetero-[2+2],¹⁸ epoxidaciones¹⁹ y alquilaciones²⁰ catalizadas por agentes de transferencia de fase, y reacciones de fosfonilación de aldehídos.²¹

Un ejemplo se recoge en el **Esquema 1.5**, en donde se observa como el alcaloide natural quinidina permite la obtención de la β -(triclorometil)- β -propiolactona con rendimientos cuantitativos y excelentes enantioselectividades.¹⁸



Esquema 1.5. Cicloadición hetero-[2+2] catalizada por quinidina: **Wynberg, 1982**.¹⁸

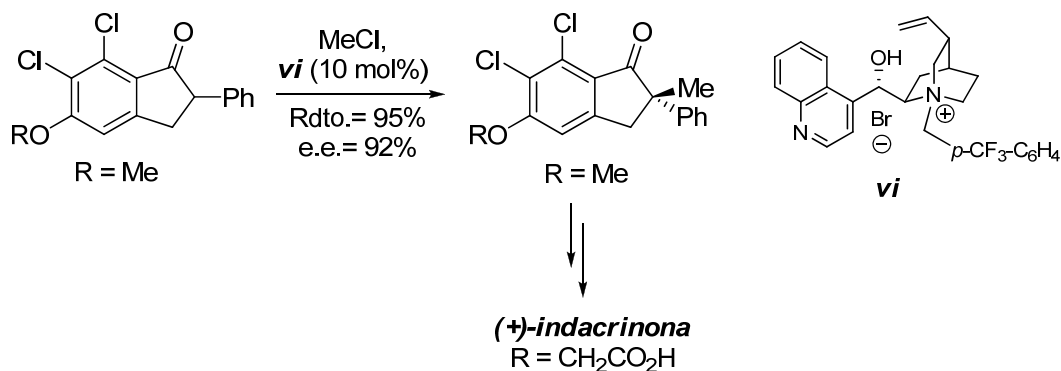
Pero quizás, el ejemplo más relevante sobre transformaciones catalizadas por alcaloides cinchona fue la desarrollada por Dolling y col. en los laboratorios Merck,^{20b} consistente en la metilación de un derivado de indanona catalizado por la sal de amonio (**vi**), que permite la obtención del fármaco uricosúrico (+)-indacrinona tras posteriores transformaciones (**Esquema 1.6**).

¹⁸ Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166.

¹⁹ a) Helder, R.; Hummelen, J. C.; Laane, R. W. P. M.; Wiering, J. S.; Winberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *1*, 1831. b) Juliá, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929.

²⁰ a) Juliá, S.; Ginebreda, A.; Guixer, J.; Masana, J.; Tomás, A.; Colonna, S. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 574. b) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446. c) Battacharya, A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 476.

²¹ Wynberg, H.; Smaardijk, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899.



Número de citaciones: 208

Esquema 1.6. Metilación por transferencia de fase: **Dolling, 1984.**^{20b}

Esta estrategia fue explotada más adelante fundamentalmente por O'Donnell²² en 1989 y, Corey²³ y Lygo²⁴ a últimos de los 90, consolidando otro tipo de activación en el que sales de amonio cuaternarias quirales, en su mayoría derivadas de alcaloides cinchona, median la catálisis asimétrica por transferencia de fase (**PTC**). Este modo de activación se comentará con más detalle en el apartado **1.2**).²⁵

Inoue y col. primero,²⁶ y Lipton²⁷ quince años después, lograron el siguiente paso en el campo de la organocatálisis al obtener enantioselectividades excelentes en la adición de HCN a aldehídos e iminas, respectivamente, con los dipéptidos (**vii**) y (**viii**) como catalizadores (**Esquema 1.7**).

²² O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.

²³ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

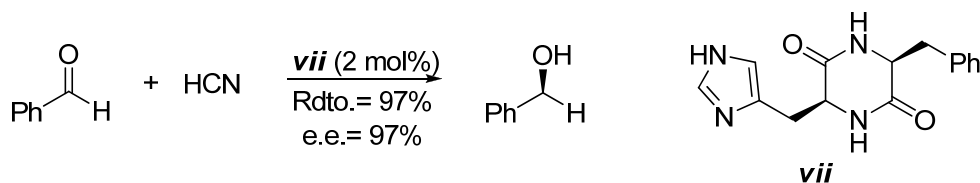
²⁴ Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2343.

²⁵ a) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. b) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. c) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. d) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.

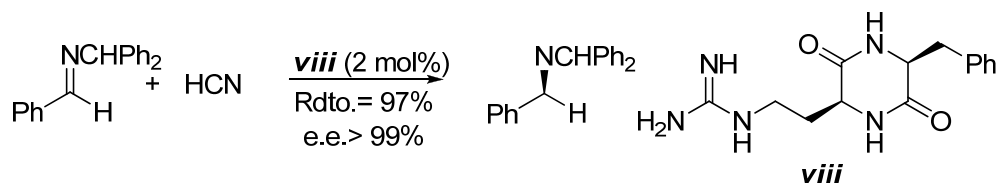
²⁶ a) Oku, J.-I.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1979**, *180*, 1089. b) Oku, J.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229.

²⁷ Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.

- Inoue y col.



- Lipton y col.



Esquema 1.7. Obtención de cianhidras y α -aminonitrilos empleando los dipéptidos (**vii**) y (**viii**) como catalizadores: **Inoue, 1979**;²⁶ **Lipton, 1996**.²⁷

Lo más importante de estos trabajos es que a raíz ellos surgieron dos nuevas estrategias en organocatálisis en los años 90: la catálisis nucleofílica²⁸ y la catálisis por enlace de hidrógeno²⁹ (ambos modos de activación serán abordados en el apartado 1.2).

La primeros trabajos sobre catálisis nucleofílica consistían en procesos de transferencia de acilo de forma enantioselectiva catalizados por fosfinas (Vedejs y col.),³⁰ mini-péptidos (Miller y col.)³¹ y análogos quirales del DMAP (Fu y col.).³² Un ejemplo de este último se recoge en el **Esquema 1.8**,^{32a} en donde un catalizador de tipo azaferroceno funciona como un equivalente quiral de dimetilaminopiridina en un proceso de transferencia del grupo acilo.

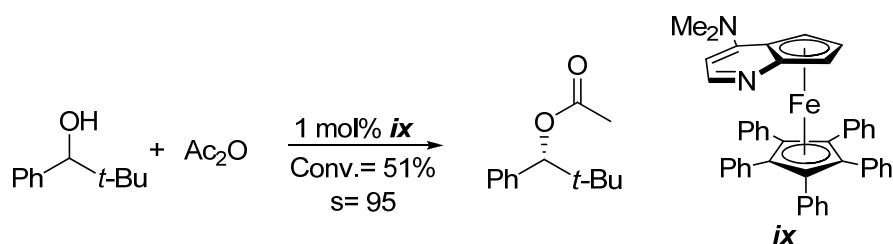
²⁸ a) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570. b) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596.

²⁹ a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.

³⁰ a) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430. b) Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813. c) Vedejs, E.; Daugulis, O. MacKay, J. A.; Rozners, E. *Synlett* **2001**, 1499.

³¹ Jarvo, E. R.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Bonitatebus, P. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638.

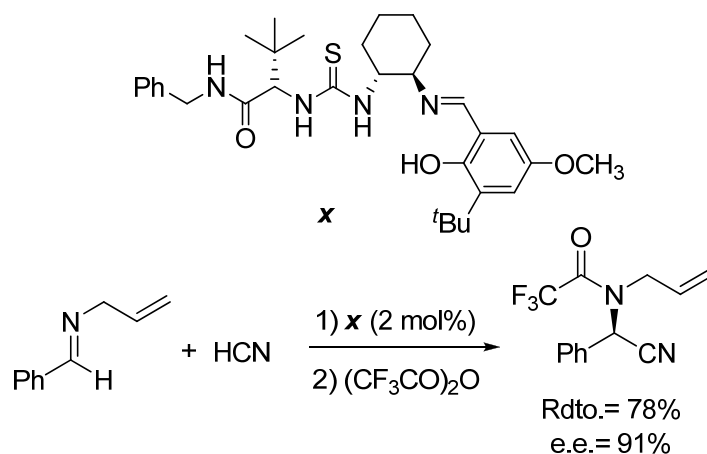
³² a) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492. b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.



Número de citas: 142

Esquema 1.8. Transferencia del grupo acilo: **Fu, 1997**.^{32a}

La otra estrategia surgida de los trabajos de Inoue y Lipton, fue la catálisis por ácido de Brønsted^{29c} o por enlace de hidrógeno.^{29a,b} Efectivamente, poco después de los estudios de Lipton y col.²⁷, apareció otro trabajo sobre la reacción de Strecker de Jacobsen y col.,³³ en donde se describía la síntesis de α -aminoácidos catalizada por la base de Schiff (**x**) (**Esquema 1.9**).



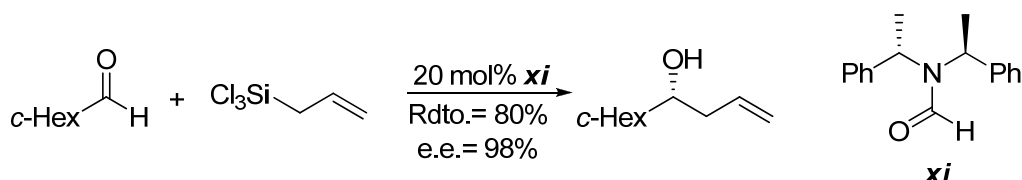
Número de citas: 371

Esquema 1.9. Hidrocianación de iminas: **Jacobsen, 1998**.³³

Otra área importante de la organocatálisis que se inició también a primeros de los 90 fue la de la catálisis mediante bases de Lewis que provocaban una rehibridación

³³ Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

del átomo de Si.³⁴ Denmark³⁵ e Iseki³⁶ introdujeron variantes quirales de la HMPA y la DMF, respectivamente, como catalizadores efectivos en la alilación (**Esquema 1.10**) y reacción aldólica de aldehídos en versión enantioselectiva.



Número de citaciones: 94

Esquema 1.10. Alilación de aldehídos catalizada por un derivado quiral de la DMF: Iseki, 1994.³⁶

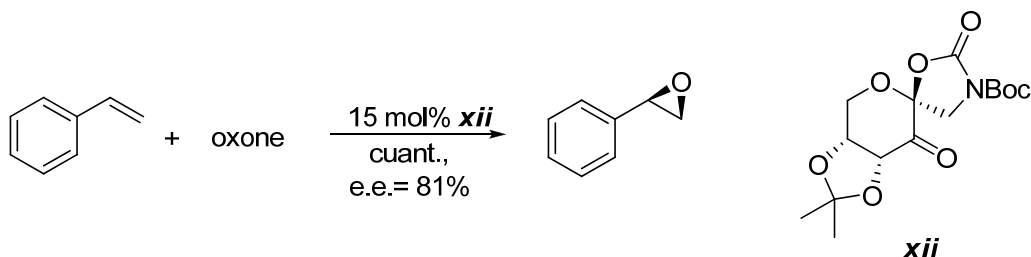
Entre las áreas de la organocatálisis más reconocidas se encuentra la metodología desarrollada por Yang, Shi, y Denmark sobre de reacciones de epoxidación enantioselectivas no metálicas.³⁷ Estas reacciones emplean como catalizadores cetonas quirales, las cuáles transfieren de forma asimétrica oxígeno a diferentes olefinas sin funcionalizar a partir de oxone con excelentes niveles de enantiocontrol (**Esquema 1.11**).

³⁴ Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432.

³⁵ a) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161. b) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404.

³⁶ Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767.

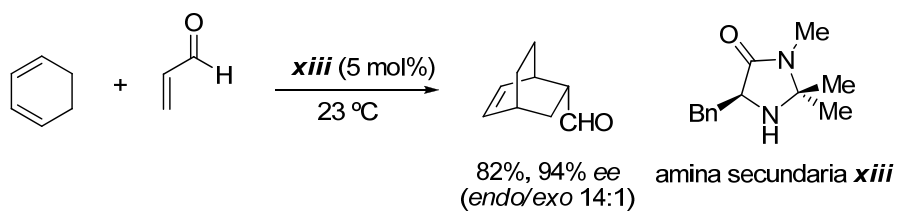
³⁷ a) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheiung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491. b) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806. c) Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288. Para Reviews: Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958 y las referencias citadas aquí.



Número de citas: 215

Esquema 1.11. Epoxidación asimétrica: Shi, 1996.^{37b}

El último modo de activación en el área de la organocatálisis, la activación vía “iminio”, apareció tardíamente en comparación con los anteriores, y corresponde al trabajo desarrollado por MacMillan y col.² sobre reacciones de Diels-Alder enantioselectivas entre ciclopentadieno y aldehídos α,β -insaturados catalizadas por aminas secundarias (**Esquema 1.12**).



Número de citas: 285

Esquema 1.12. Reacción de Diels-Alder con aldehídos α,β -insaturados catalizada por la amina secundaria (**xiii**).²

Como se comentó al inicio del capítulo, tras los trabajos de Barbas III¹⁰ y MacMillan² se inició el desarrollo de lo que hoy conocemos por organocatálisis.

Con la perspectiva del tiempo a nuestro favor y con los conocimientos adquiridos sobre el campo en estos años, es difícil responder a la pregunta de por qué la organocatálisis fue ignorada durante tanto tiempo. Algunos autores lo atribuyen al desconocimiento del mecanismo de acción de los catalizadores empleados en las reacciones, lo que imposibilitaba su aplicación en otros contextos. Otros lo achacan a un

problema de identidad, es decir, el hecho de que no existiera un campo propio para este tipo de procesos hacía que los trabajos publicados sobre los mismos no formasen parte de ningún marco concreto, por lo que parecían trabajos independientes sin un nexo común que impedía una visualización general y en consecuencia su desarrollo.

1.2. Modos de activación

En esta sección se comentarán algunas de las características más importantes de los modos de activación más relevantes desde el año 2000 en procesos organocatalíticos. Cabe destacar que todos los modos de activación que a continuación se recogen han utilizado en mayor o menor medida catalizadores que contienen en sus estructuras alcaloides cinchona:

- ✓ Catálisis vía enamina
- ✓ Catálisis vía iminio
- ✓ Catálisis básica de Brønsted y nucleofílica
- ✓ Catálisis por Transferencia de Fase (PTC)
- ✓ Catálisis por enlace de hidrógeno

Los dos primeros modos de activación, junto con la catálisis nucleofílica, implican la formación de enlaces covalentes entre el sustrato y el catalizador, mientras que la catálisis básica de Brønsted y las dos últimas transcurren a través de interacciones no covalentes.

Dado que en esta Tesis Doctoral los alcaloides cinchona se han utilizado como bases quirales, será en la catálisis del tercer tipo donde se tratarán en mayor extensión. No obstante, se mencionarán con algunos ejemplos en los otros tipos de activación.

Catálisis vía enamina

La catálisis asimétrica llevada a cabo por una amina, generalmente secundaria, a través de la formación de una enamina quiral es una de las áreas de investigación más estudiadas dentro de la organocatálisis.^{10,11}

Conceptualmente se basa en la condensación reversible de una amina (catalizador) con un aldehído o cetona para formar un intermedio de tipo iminio que tras tautomerización genera una especie de tipo enamina que puede, a posteriori, ser atrapada por un electrófilo apropiado (**Figura 1.3**). Esta estrategia implica al orbital molecular ocupado más alto en energía (HOMO). Las enaminas formadas tienen suficiente densidad electrónica π para participar en adiciones nucleofílicas con diferentes electrófilos carbonados, nitrogenados, oxigenados, sulfurados y halogenados.¹¹

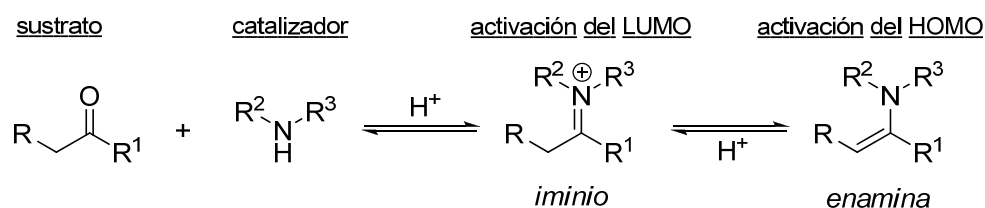
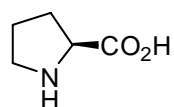


Figura 1.3. Modo de activación de la catálisis por aminas secundarias vía enamina.

El sencillo aminoácido *L*-prolina, es uno de los catalizadores de mayor éxito en la activación vía enamina. Sin embargo, permaneció en el anonimato desde el trabajo de



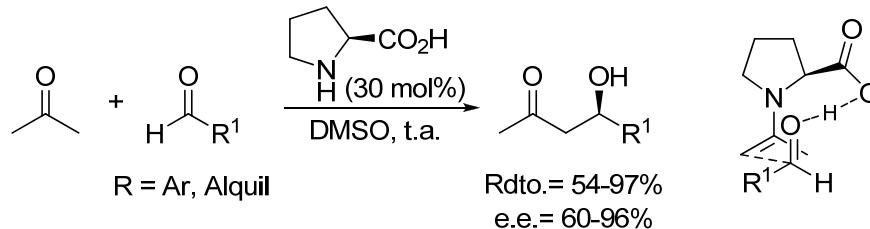
Hajos^{9a} y Wiechert^{9b} hasta los trabajos de Barbas III sobre catálisis con anticuerpos, en donde, tras exhaustivos estudios, descubrieron que el resto activo del mismo era el susodicho aminoácido.³⁸

³⁸ Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42.

A continuación se muestra el trabajo de Barbas III y col.¹⁰ por el que, junto con el de MacMillan,² la organocatálisis despegó definitivamente como estrategia sintética (**Esquema 1.13**).

Reacción aldólica intermolecular:

Barbas III y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.¹⁰



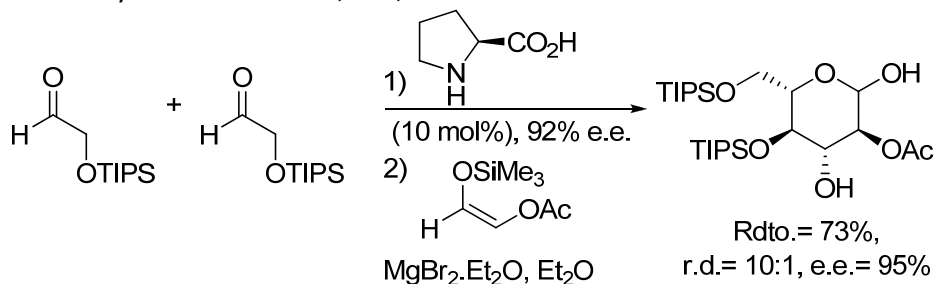
Número de citaciones: 663

Esquema 1.13. Reacción aldólica intermolecular catalizada por el sencillo aminoácido *L*-prolina.

Las características que hacen de la prolina un sustrato tan empleado en procesos catalizados vía enamina son su precio, su elevada y comercial disponibilidad, y el hecho de que pueda encontrarse en ambas formas enantioméricas. Una aplicación que muestra su enorme potencial es la desarrollada por MacMillan y col. en la preparación de carbohidratos (**Esquema 1.14**).³⁹

Síntesis de carbohidratos:

MacMillan y col. *Science* **2004**, 305, 1752.³⁹



Número de citaciones: 128

Esquema 1.14. Síntesis de carbohidratos empleando la *L*-prolina como organocatalizador.

³⁹ Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, 305, 1752.

No obstante, existen otras aminas secundarias de estructura similar igualmente efectivas, destacando los de tipo imidazolidinona de MacMillan⁴⁰ y los de tipo pirrolidina de Jørgensen,⁴¹ con los que se han realizado multitud de transformaciones.¹¹

Esta estrategia no solo ha proporcionado un número inmenso de interesantes transformaciones, sino que además continúa siendo fuente de inspiración para el desarrollo de nuevos modos de activación, como por ejemplo, la denominada catálisis órgano-SOMO⁴²

A pesar del indudable éxito de las aminas secundarias como catalizadores en procesos asimétricos que implican aldehídos, su aplicación en reacciones con cetonas ha sido más limitada, debido a motivos estéricos (**Figura 1.4**). En los últimos años, este problema se ha resuelto con el empleo de aminas quirales primarias que favorecen la formación de la enamina al minimizarse las interacción estéricas.

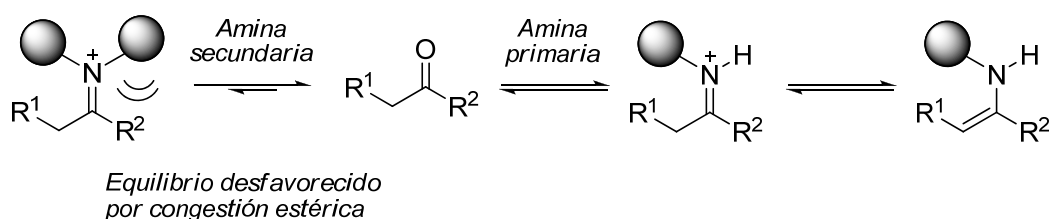


Figura 1.4. Comparativa de los equilibrios de formación de iminas entre aminas secundarias y aminas primarias.

⁴⁰ Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6722.

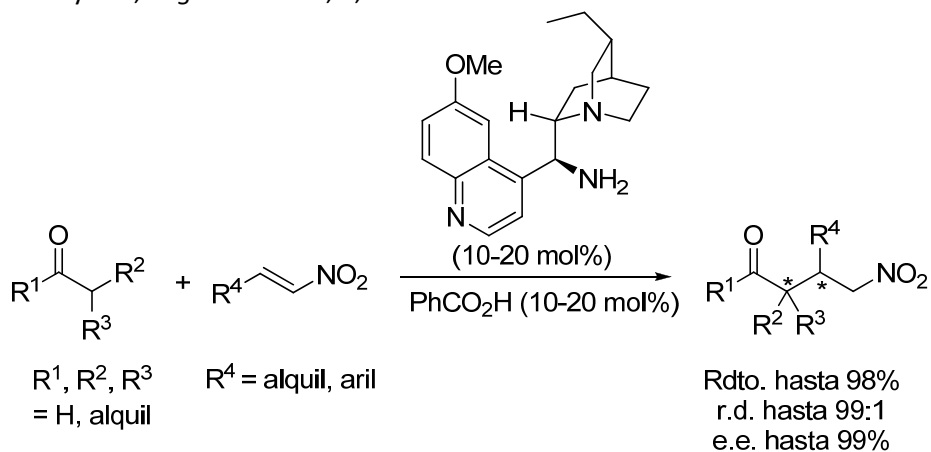
⁴¹ Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790.

⁴² a) Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004. b) D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 3222, 77. c) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1360.

Entre éstas destacaremos simplemente con un ejemplos las derivadas de los alcaloides cinchona, por evidenciar una vez más su estatus de estructuras privilegiadas (**Esquema 1.15**).⁴³

Adición de Michael:

Connon y col., *Org. Lett.* **2007**, 9, 599.⁴⁴



Esquema 1.15. Adición de Michael de aldehídos o cetonas sobre nitroestireno catalizado por una amina primaria derivada de un alcaloide cinchona.

⁴³ a) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1. b) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 12, 1759.

⁴⁴ McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 599.

Catálisis vía ión iminio

La catálisis vía ión iminio, iniciada por MacMillan en el año 2000,^{2,45} proporciona una alternativa organocatalítica a la catálisis convencional por ácidos de Lewis de compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Su fundamento radica en la formación de un ión iminio por condensación de una amina secundaria quiral con un aldehído α,β -insaturado (**Figura 1.5**). En consecuencia, el contenido energético del orbital LUMO del compuesto α,β -insaturado disminuye en energía, pudiendo entonces interactuar con un reactivo apropiado a través de reacciones pericíclicas o adiciones conjugadas. Esta estrategia es, por tanto, electrónicamente ortogonal a la activación vía enamina.

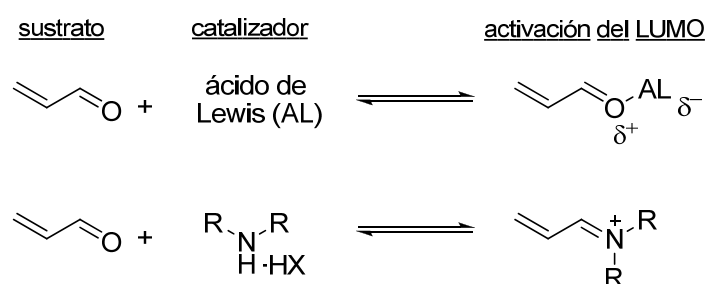


Figura 1.5. Modo de activación de la organocatálisis mediante aminas secundarias vía ión iminio.

Este modo de activación está basado en un precedente sobre el empleo de sales de alcoxi-iminio como dienófilos en reacciones de Diels-Alder⁴⁶. Sin embargo, es la posibilidad de llevar a cabo multitud de reacciones en versión catalítica y enantioselectiva lo que le hace tan brillante.

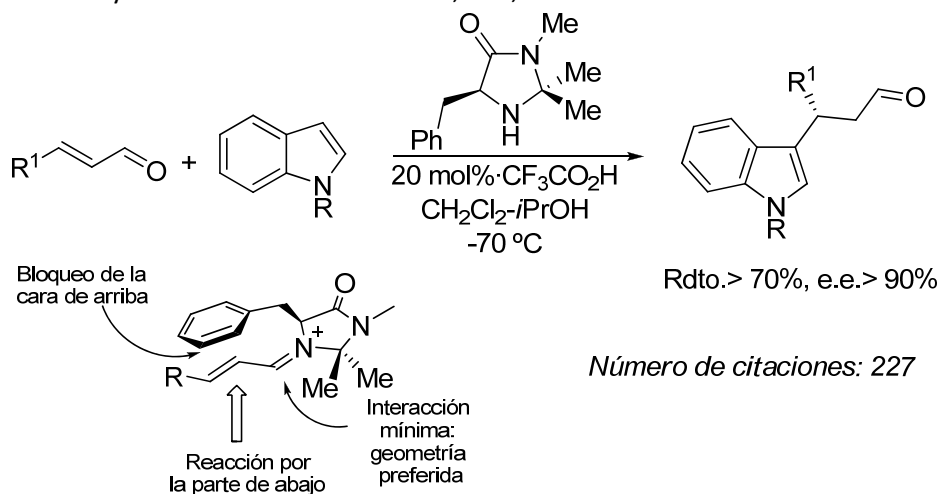
A continuación se muestra un ejemplo que utiliza esta estrategia y el modelo estereoquímico que explicaría las excelentes enantioselectividades alcanzadas (**Esquema 1.16**).

⁴⁵ a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.

⁴⁶ Jung, M. E.; Vaccaro, W. D.; Buszek, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893.

Adición conjugada de indoles:

MacMillan y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172.⁴⁷



Esquema 1.16. Adición conjugada de indoles mediante activación de aldehídos α,β -insaturados por una amina secundaria.

Por otra parte, en algunas ocasiones, los productos de adición conjugada pueden ser interceptados en la etapa de formación de la enamina, permitiendo la formación de enlaces múltiples mediante reacciones o procesos en cascada o tándem.⁴⁸

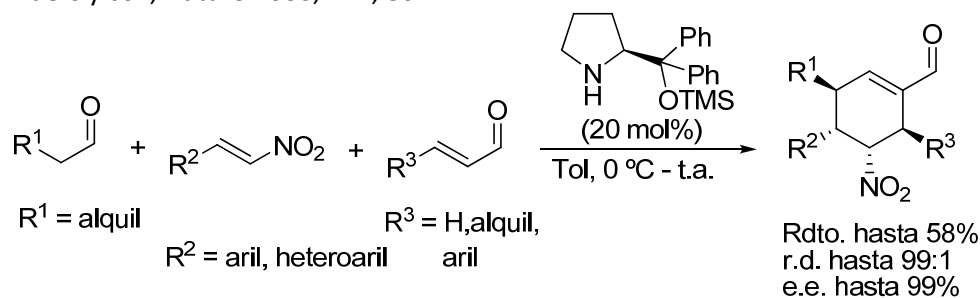
A continuación se muestran un ejemplo brillante de triple cascada en el que se forman cuatro estereocentros de forma totalmente controlada (**Esquema 1.17**).

⁴⁷ Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172.

⁴⁸ Algunos reviews sobre reacciones en cascada o procesos tándem: a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttel, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570. b) Dondoni, A.; Massi, A. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638. c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138.

Triple cascada; control de cuatro estereocentros:

Enders y col., *Nature* **2006**, 441, 861.⁴⁹



Esquema 1.17. Reacción dominó vía enamina/iminio/enamina.

Como ocurriera en la catálisis vía enamina, existen multitud de aminas secundarias que han proporcionado resultados excelentes con aldehídos, pero su uso como catalizadores en reacciones con aldehídos impedidos y cetonas ha sido más escaso. También aquí, y por las mismas razones, el empleo de aminas primarias ha sido la solución (**Figura 1.6**).

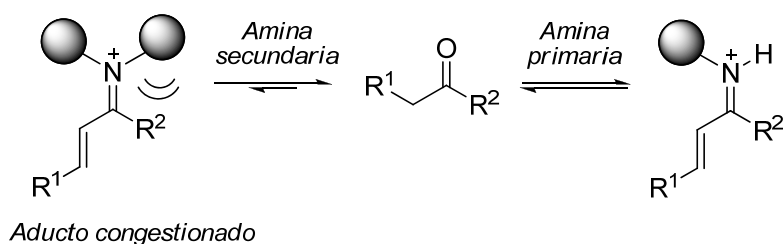


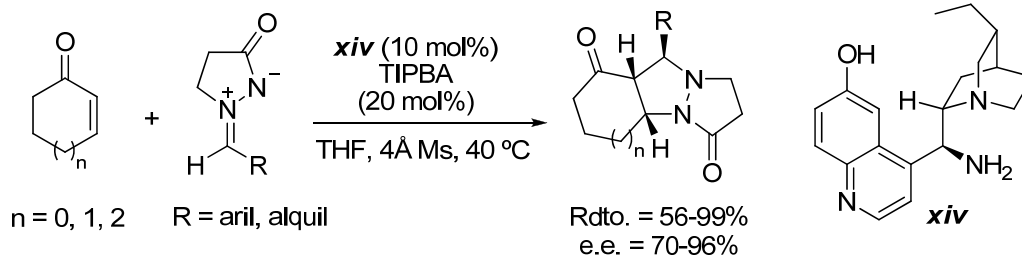
Figura 1.6. El equilibrio entre la cetona y el ión iminio formado con la amina primaria no se encuentra desfavorecido.

Otra vez, y aunque otros organocatalizadores también han demostrado su eficacia, los alcaloides cinchona que presentan un grupo amino en su estructura han sido utilizados con éxito como catalizadores de estas reacciones. A continuación se muestra un ejemplo de una reacción de cicloadición [2+3] (**Esquema 1.18**).

⁴⁹ Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature*, **2006**, 441, 861.

1,3-dipolar:

Chen y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7667.⁵⁰



Esquema 1.18. Transformaciones organocatalíticas de cetonas empleando alcaloides cinchona.

Catálisis básica de Brønsted y nucleofílica

La catálisis asimétrica promovida mediante el empleo de catalizadores nucleofílicos o básicos de Brønsted constituye, como se vio en la sección **1.1**, los primeros ejemplos de organocatálisis,⁶⁻⁸ así como el tipo de catalizador utilizado en el trabajo recogido en esta Memoria.

La catálisis básica de Brønsted se fundamenta en el empleo de aminas quirales para la desprotonación de sustratos con protones relativamente ácidos (ej. malonatos, tioles, cetoésteres, etc.). Cuando esto ocurre, se forma un par iónico íntimo entre la base conjugada del sustrato y la amina protonada, por lo que se genera un entorno quiral alrededor del anión que da lugar a procesos enantioselectivos (**Figura 1.7**).

⁵⁰ Chen, W.; Du, W.; Duan, Y.-Z.; Wu, Y.; Yang, S.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7667.

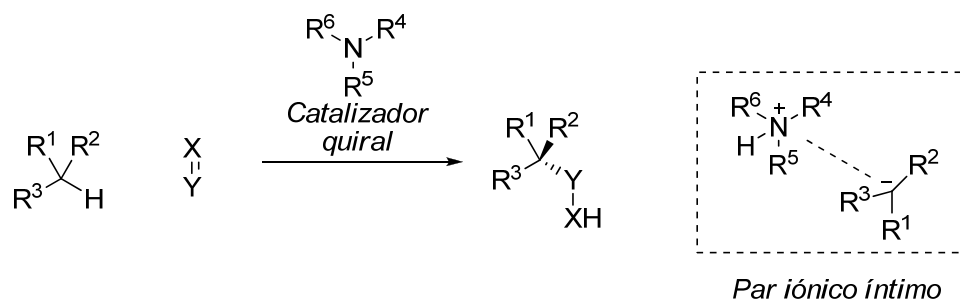


Figura 1.7. Modo de acción en la catálisis nucleofílica.

Cabe destacar por tanto, que al contrario de lo que ocurría en los casos anteriores, la interacción entre el catalizador y el sustrato no es de tipo covalente.

En cuanto al mecanismo de acción, se propone que cuando los alcaloides cinchona se emplean como bases de Brønsted, forman un par iónico íntimo entre el anión resultante y la amina protonada, que como consecuencia de su estructura da lugar a una especie de bolsillo quiral alrededor del sustrato semejante a como lo hacen las enzimas en los procesos biológicos (**Figura 1.8** arriba). Además, la existencia de un grupo coordinante adicional puede acercar el electrófilo en el espacio (**Figura 1.8** abajo).

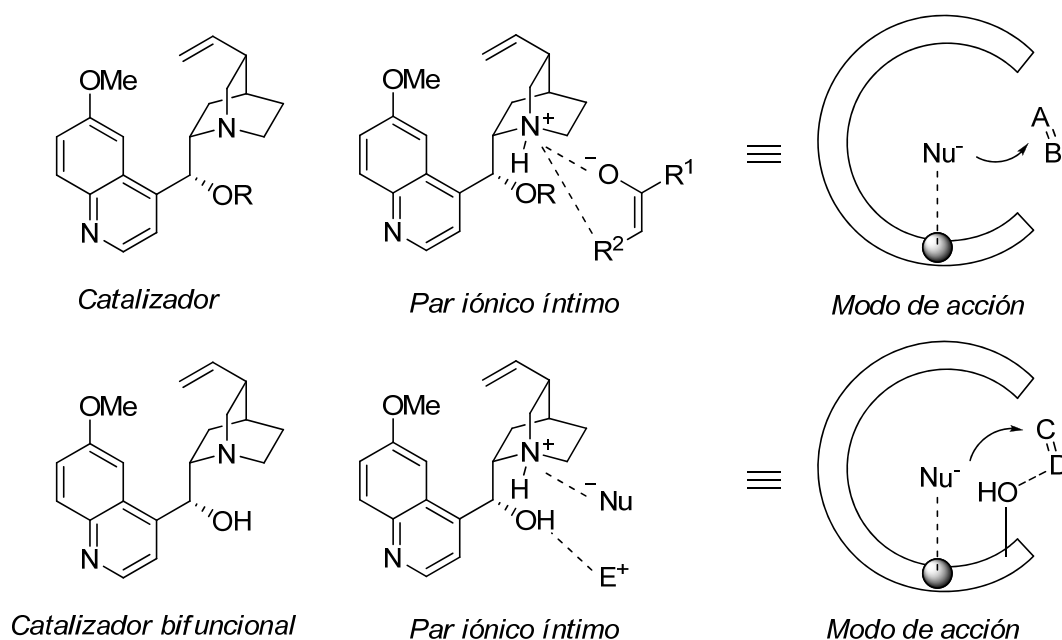
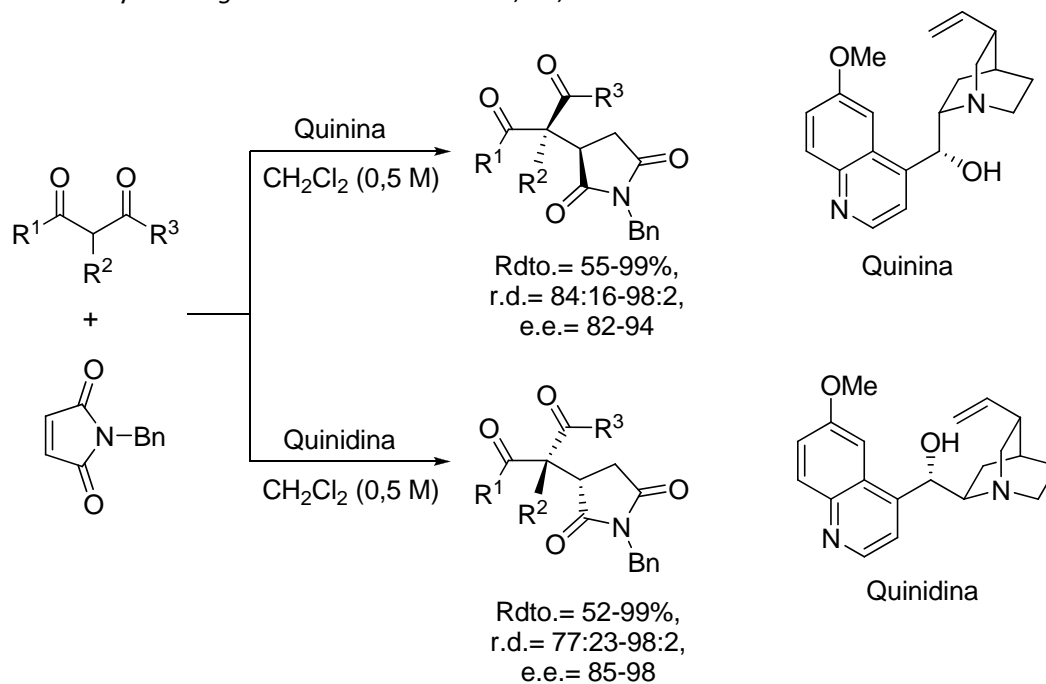
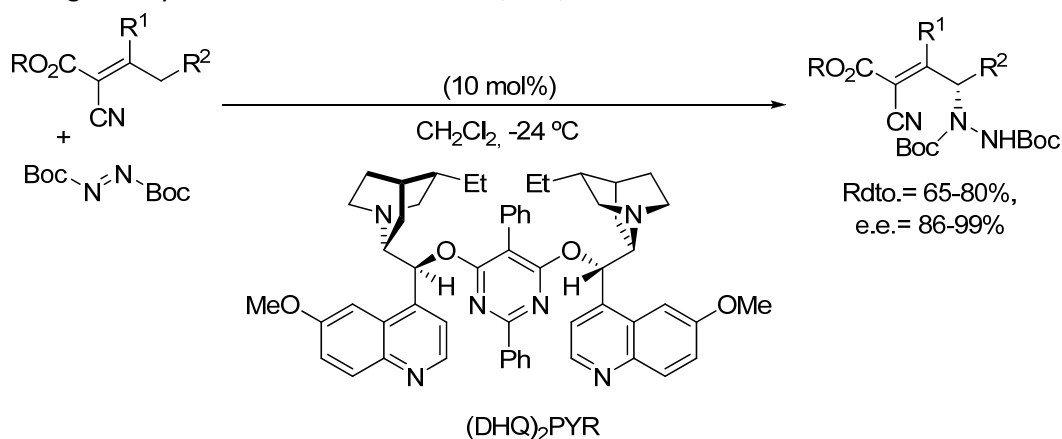


Figura 1.8. Modo de acción de los alcaloides cinchona actuando como bases de Brønsted.

Los sustratos utilizados como nucleófilos deben poseer protones de elevada acidez. Los más utilizados, tanto por su elevada funcionalización como por los resultados obtenidos, han sido los β -cetoésteres y los α -cianoésteres (**Esquema 1.19**). Estos últimos han sido utilizados por nosotros también en el capítulo 2 de esta parte de la Memoria.

A continuación se muestran algunos ejemplos de reacciones catalizadas por alcaloides cinchona actuando según este modo de activación. Hemos seleccionado varios tipos de reacciones de Michael y una γ -aminación, así como distintos tipos de catalizadores, tanto alcaloides naturales como la quinina y la quinidina (**Esquema 1.19a**), así como no naturales como los diméricos o los bifuncionales desarrollados por Deng y Connon (**Esquema 1.19 b,c y d**, respectivamente).

a) Adición conjugada a maleimidas:

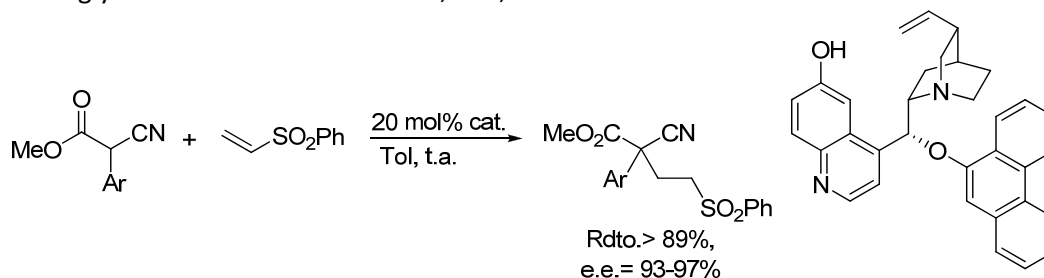
Bartoli y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4966.⁵¹(b) γ -Aminación:Jørgensen y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11614.⁵²

⁵¹ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4966.

⁵² Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11614.

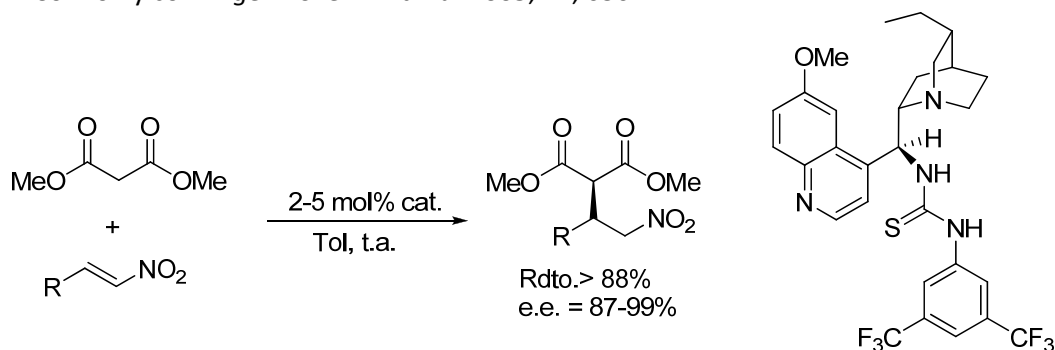
(c) Adición de Michael sobre vinilsulfonas:

Deng y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8948.⁵³



(d) Adición de malonatos sobre nitroalquenos:

Connon y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367.⁵⁴



Esquema 1.19. Reacciones catalizadas por alcaloides cinchona y derivados actuando como bases de Brønsted.

Como puede observarse, las condiciones de reacción son suaves y los rendimientos y excesos enantioméricos elevados en todos los casos.

La catálisis nucleofílica basa su mecanismo de acción en la formación de



complejos activados quirales a través de la formación de un

enlace covalente entre el catalizador y el sustrato. Estos

complejos activados pueden ahora reaccionar con otro reactivo

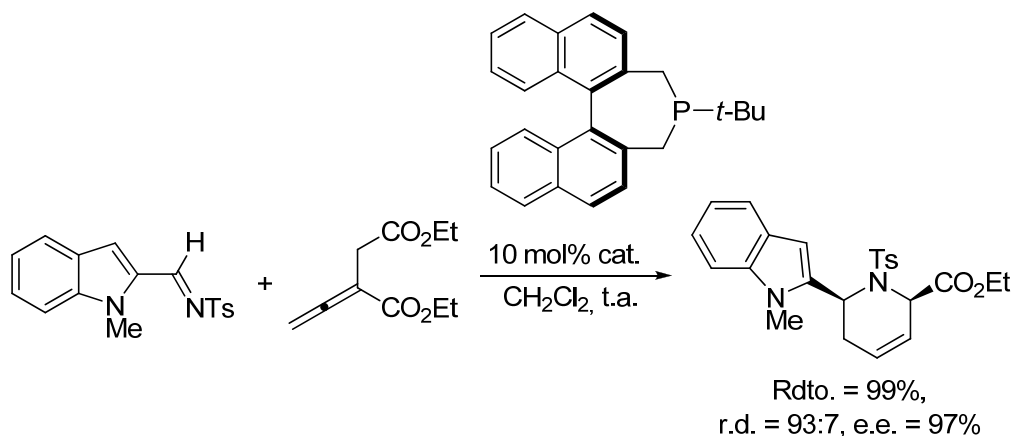
dando lugar a productos ópticamente activos y a la regeneración del catalizador.

⁵³ Li, H.; Song, J.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8948.

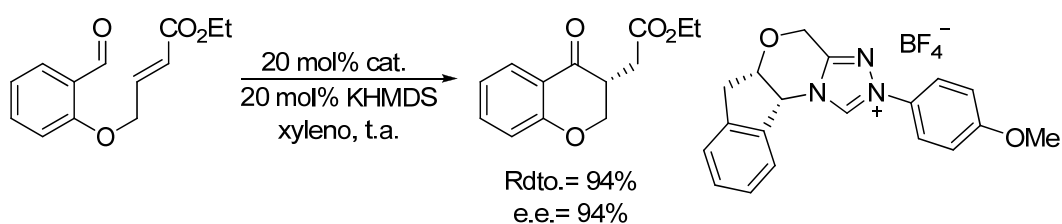
⁵⁴ McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367.

Entre los catalizadores más utilizados en este tipo de estrategia encontramos a las fosfinas y los carbenos quirales, así como los catalizadores con quiralidad planar derivados del DMAP (**Esquema 1.20**).²⁸

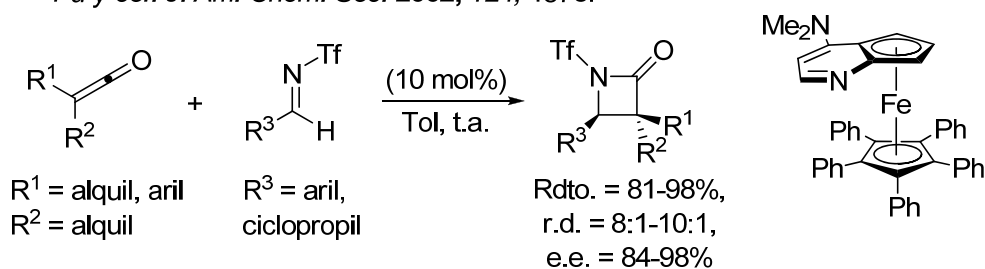
(a) Anulación [4+2] entre alenos e iminas:
Fu y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12234.



(b) Reacción de Stetter intramolecular:
Rovis et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6284.



(c) Síntesis de β -lactamas:
Fu y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1578.



Esquema 1.20. Algunos ejemplos de transformaciones llevadas a cabo mediante catálisis nucleofílica.

Las aminas terciarias, y en concreto los alcaloides cinchona también se utilizan en este tipo de procesos, ya que pueden formar diferentes tipos de enolatos de amonio^{28b} como los mostrados en la **Figura 1.9** (I, II y III). Por ejemplo, los enolatos de amonio C1 y C2 se forman a través de reacciones con electrófilos como cetenas (I) o compuestos α -Bromocarbonílicos y una base (II), respectivamente. Finalmente, la adición 1,4 del catalizador a un compuesto carbonílico α,β -insaturado resulta en el enolato de amonio C3 (III).

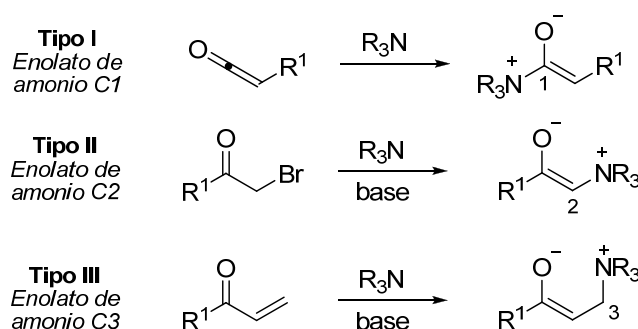
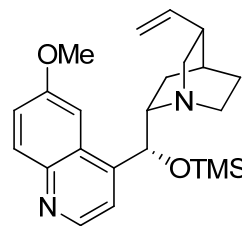
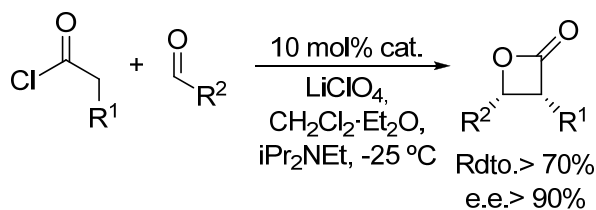


Figura 1.9. Diferentes tipos de enolatos de amonio.

A continuación se muestran algunos ejemplos de cada uno de estos tipos de activación (**Esquema 1.21**).

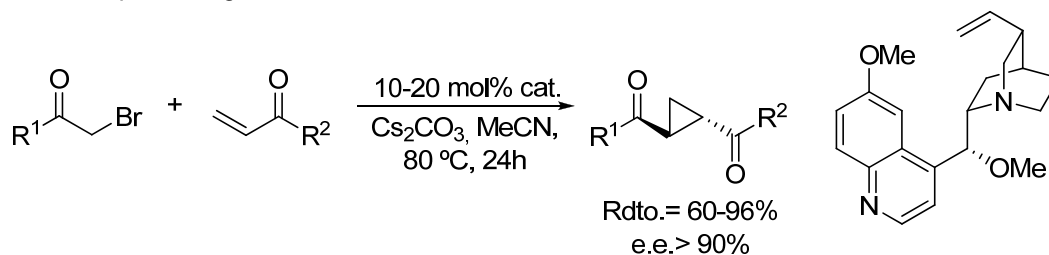
(a) Síntesis de β -lactonas:

Nelson y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5352.



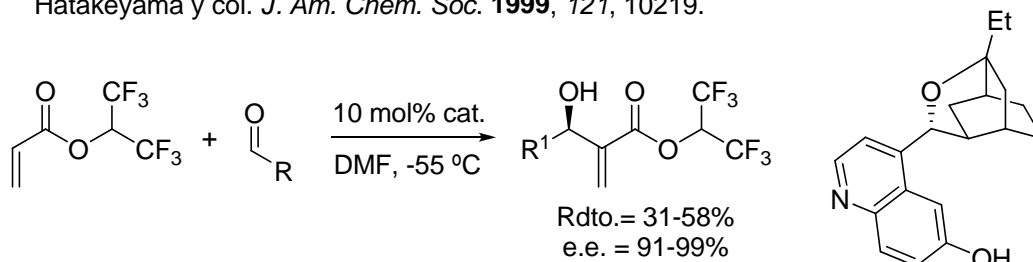
(b) Ciclopropanación:

Gaunt y col. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4641.



(c) Reacción de Baylis-Hillman:

Hatakeyama y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10219.



Esquema 1.21. Algunas transformaciones llevadas a cabo por los alcaloides cinchona actuando como catalizadores nucleofílicos.

Catálisis por transferencia de fase (PTC)

La activación por transferencia de fase se fundamenta, básicamente, en el empleo de sistemas de reacción bifásicos junto con catalizadores, generalmente iones amonio, en su mayoría derivados de alcaloides de tipo cinchona^{16a}, que pueden acelerar la velocidad de transferencia del ión de un sustrato desde una fase, que generalmente es una solución acuosa, hasta una segunda fase, que normalmente es un medio orgánico.

Las enormes ventajas preparativas de la PTC, tales como procedimientos de reacción simples, condiciones suaves, reactivos baratos y medio-ambientalmente inertes, dan lugar a un uso extensivo en diferentes ámbitos (incluyendo aplicaciones industriales).

Han sido varios los mecanismos propuestos para los procesos de transferencia de fase. A continuación, y dado que es la aplicación más investigada en procesos de este tipo, se describe el mecanismo de alquilación enantioselectiva de carbonos metilénicos. En la primera etapa, la desprotonación del sustrato metilénico tiene lugar, generalmente, en la interfase de las dos fases (líquido-líquido o sólido-líquido). A continuación, el intercambio del ión del catión metálico con la sal de amonio cuaternaria da lugar a un par iónico lipofílico (etapa 2), el cuál reacciona con el electrófilo alquílico en la interfase (etapa 3) o, se introduce en la fase orgánica que contiene al electrófilo, produciéndose la alquilación y la regeneración del catalizador.

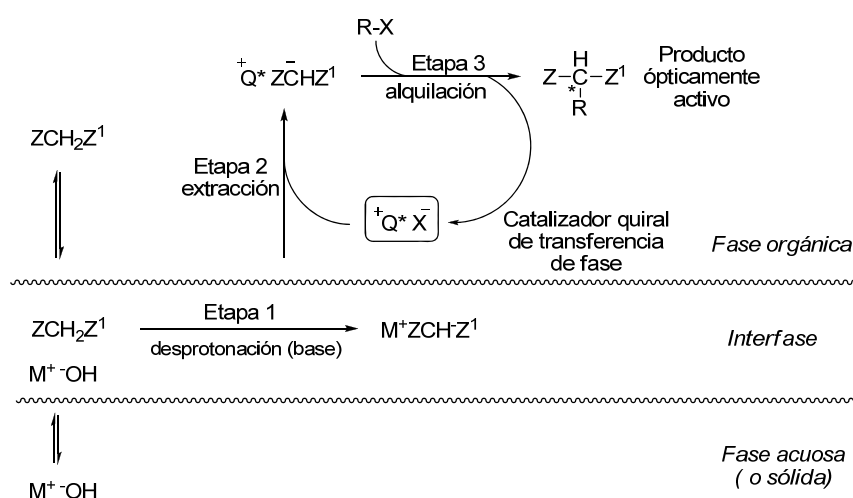


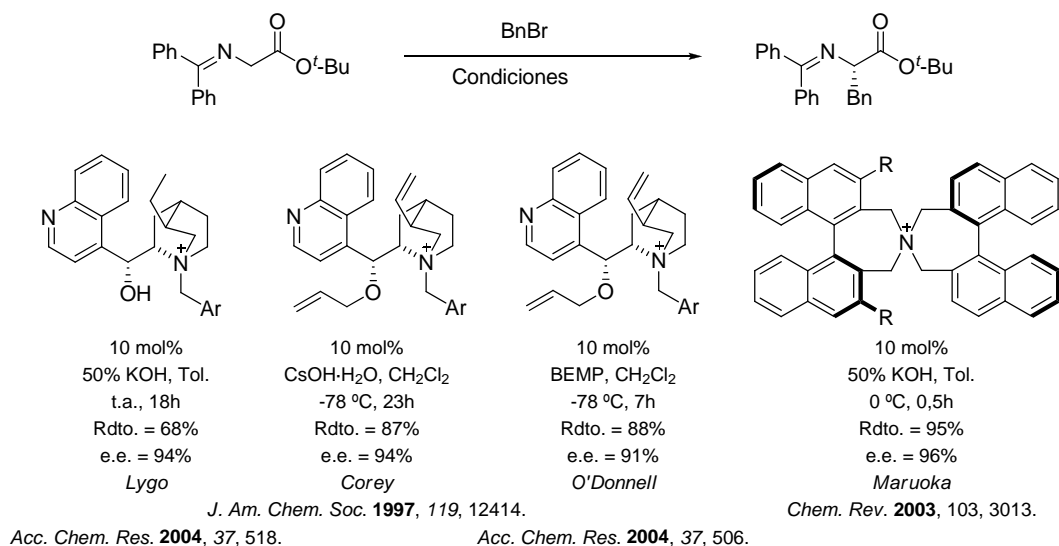
Figura 1.10. Ejemplo representativo del mecanismo de la catálisis por transferencia de fase.

La catálisis por transferencia de fase enantioselectiva se ha aplicado en un gran número de transformaciones químicas,²⁵ incluyendo alquilaciones, adiciones conjugadas, reacciones aldólicas, oxidaciones, reducciones, formación de enlaces C-X o por ejemplo, en reacciones de aza-Henry,⁵⁵ tal y como se recogió en la parte I de la presente tesis doctoral.

⁵⁵ a) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7975. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17622. c) Gomez-Bengoa, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7955.

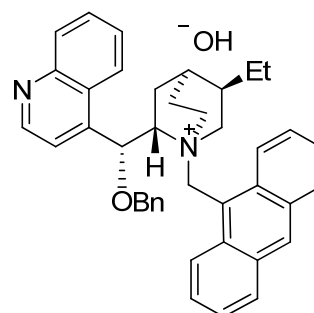
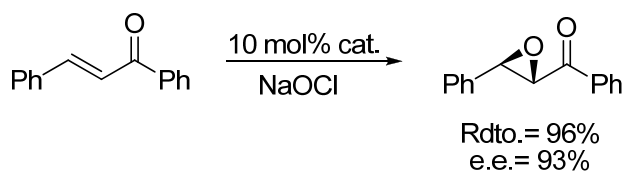
A continuación, en el **Esquema 1.22** se muestran algunos ejemplos, como una alquilación de iluros de azometino catalizada por diferentes catalizadores, una epoxidación con una sal de un alcaloide cinchona y una reacción dominó..

(a) Alquilación de iluros de azometino



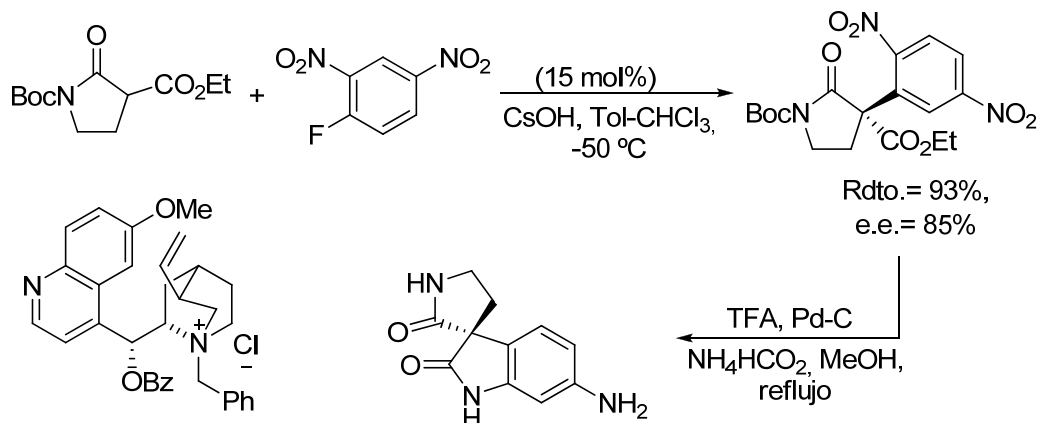
(b) Epoxidación:

Lygo y col. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1599.



(c) Arilación de cetonas:

Jørgensen y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3670.



Esquema 1.22. Algunos ejemplos de reacciones catalíticas por transferencia de fase.

Catálisis por ácido de Brønsted o enlace de hidrógeno

La catálisis enantioselectiva por ácido de Brønsted o por enlace de hidrógeno constituye un área de la organocatálisis que ha ido desarrollándose desde 1998.²⁹ Ambos tipos de activación están íntimamente relacionados, ya que implican la activación del sustrato por disminución del contenido energético del orbital LUMO mediante asociación con un protón o por formación de enlace de hidrógeno.

En un sentido más estricto, la activación por ácido de Brønsted implica una protonación del sustrato con formación concomitante de un par iónico entre el sustrato activado (catión) y la base conjugada resultante del catalizador (anión). Por el contrario, la activación por enlace de hidrógeno es aquella en la que se comparte un átomo de hidrógeno entre el sustrato (aceptor del enlace de hidrógeno) y el catalizador (donador del enlace de hidrógeno).

Mientras que estas definiciones permiten una diferenciación teórica o conceptual de estos dos modos de activación, hoy en día no es fácil distinguir de forma experimental entre estos dos conceptos de catálisis. Por lo tanto, de aquí en adelante

usaremos el término de *activación por enlace de hidrógeno* para representar la activación tanto por enlace de hidrógeno como por ácido de Bronsted.

Generalmente, la eficiencia del organocatalizador para llevar a cabo una correcta discriminación enantioselectiva depende de la formación de enlaces de naturaleza bi- o multidentada, ya que se limitan los grados de libertad conformacional y se asegura, por tanto, una disposición espacial altamente ordenada y rígida. En este sentido, existen diferentes moléculas orgánicas quirales, tales como derivados de alcohol, amidina, guanidina, urea y tiourea, capaces de actuar de esta forma con compuestos carbonílicos (**Figura 1.11a**). De igual forma, este concepto puede aplicarse a iminas, 1,2-dicarbonilos y amidas, proporcionando una gran oportunidad para el desarrollo de diferentes aplicaciones enantioselectivas (**Figura 1.11b**).

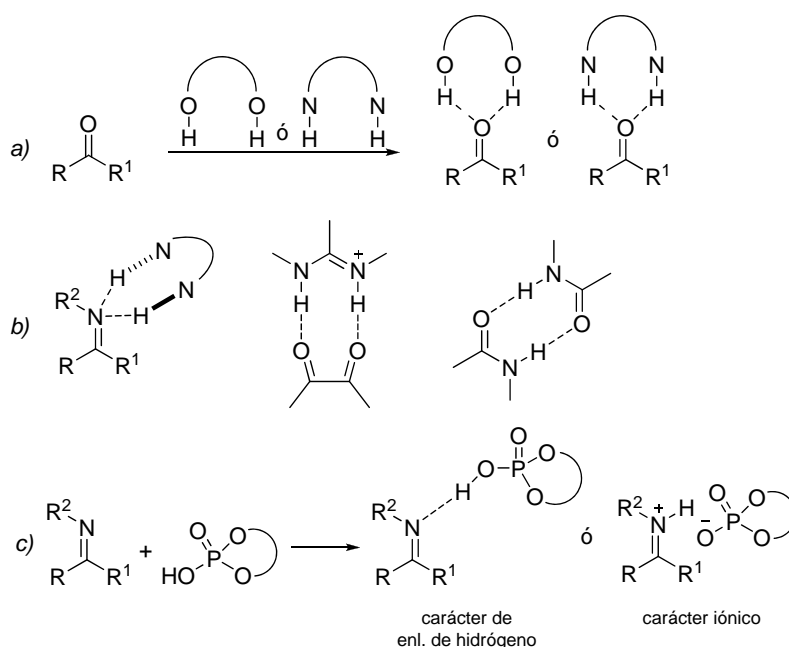


Figura 1.11. Modos de complejación entre catalizador y sustrato en el campo de la catálisis ácida de Brønsted.

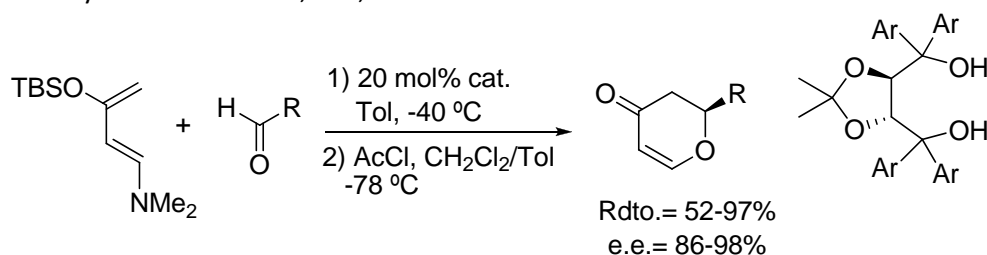
Sin embargo, los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL también han sido utilizados con éxito como catalizadores en la activación de iminas por enlace de hidrógeno monodentado (**Figura 1.11c**). En este caso, las características que generan un

entorno altamente ordenado y asimétrico son la rigidez del esqueleto biarílico y la ceñidura del complejo de carácter parcialmente iónico sustrato-catalizador.

Hasta la fecha, la catálisis por enlace de hidrógeno se ha utilizado de forma enantioselectiva en reacciones, por ejemplo de aza-Henry (ver la parte I de la Memoria y los ejemplos allí descritos), adiciones de Michael, reacciones Bayllis-Hillman, cicloadiciones Diels-Alder y adiciones de nucleófilos π a iminas (**Esquema 1.23**).²⁹ También aquí, la estructura de los alcaloides cinchona ha sido utilizada para incorporar la eficiente agrupación tiourea, como se muestra en el ejemplo c), que es de hecho la publicación más citada sobre alcaloides cinchona.

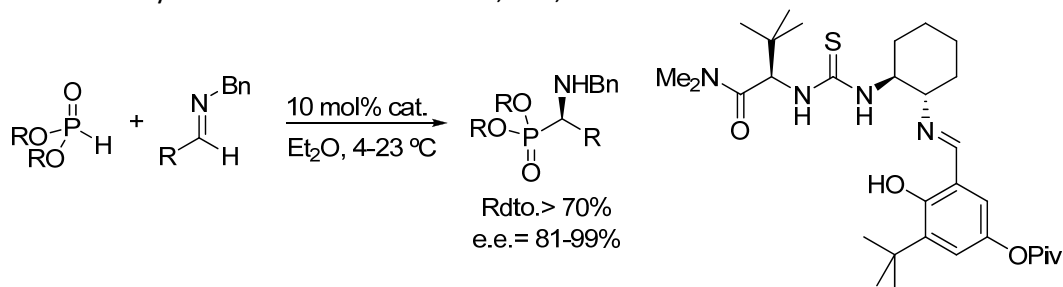
(a) *Hetero-Diels-Alder*:

Rawal y col. *Nature* **2003**, 424, 146.⁵⁶



(b) *Fosforilación de iminas*:

Jacobsen y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102.⁵⁷

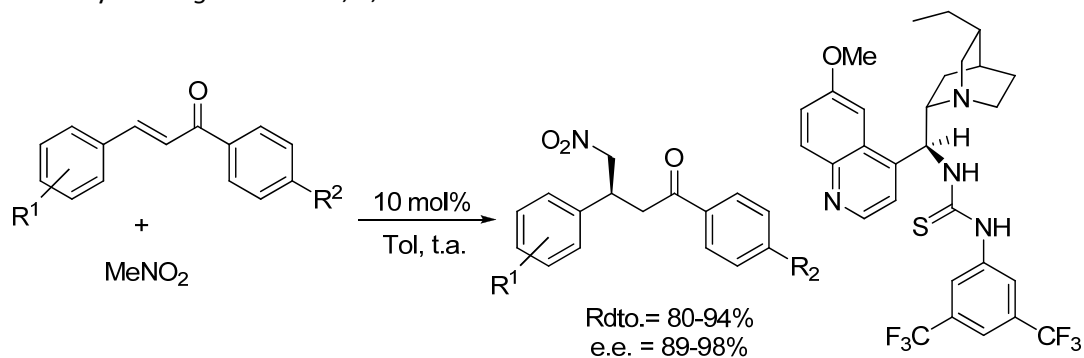


⁵⁶ Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146.

⁵⁷ Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102.

(c) Adición de malonatos sobre nitroalquenos:

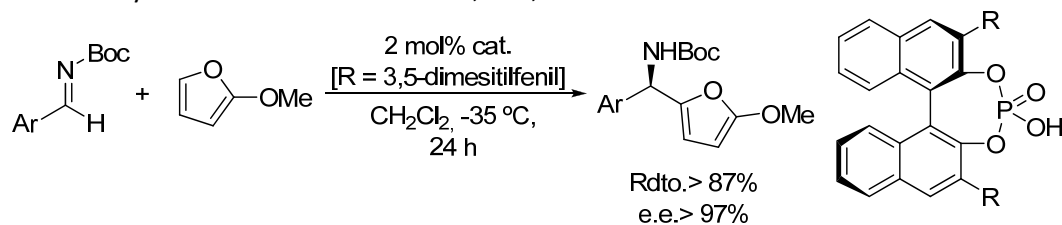
Soós y col. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967.⁵⁸



Número de citaciones: 136

(d) Reacción de Friedel-Crafts:

Terada y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.⁵⁹



Esquema 1.23. Algunas reacciones catalizadas por enlace de hidrógeno.

⁵⁸ Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967.

⁵⁹ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.

1.3. Características estructurales de los alcaloides cinchona

En este apartado se comentarán algunos datos y características esenciales de los alcaloides cinchona.

La **Figura 1.12**, obtenida mediante una búsqueda orientativa por tema (*topic*) en la plataforma Web of Knowledge en Web of Science del término “*organocat**” y truncado por “*alkaloid*”, demuestra que estos organocatalizadores se han utilizado ampliamente, debido fundamentalmente a su fácil disponibilidad, a su bajo coste y especialmente a sus características estructurales.

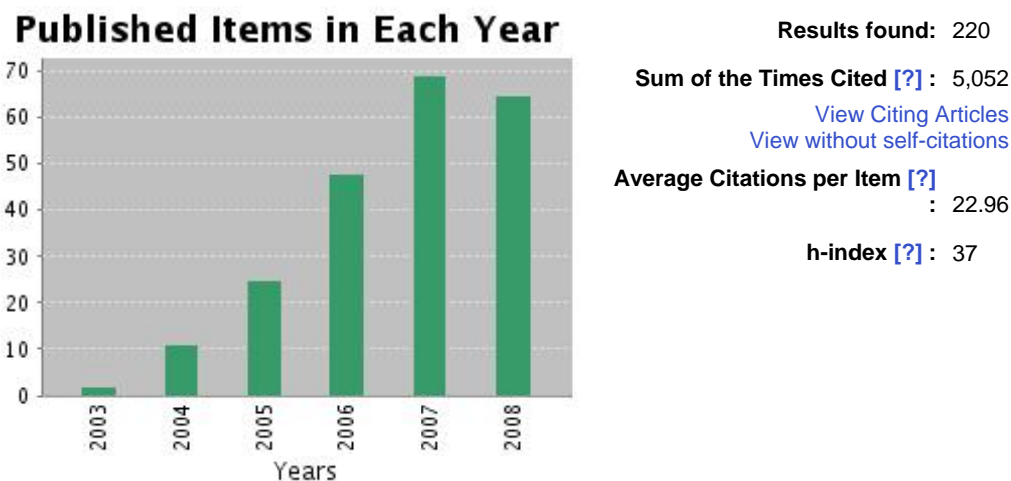
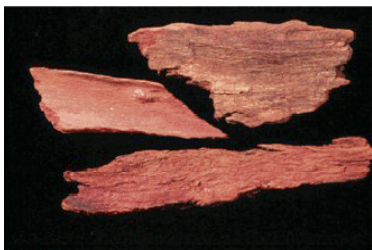


Figura 1.12. Diagrama indicativo del número de artículos por año dedicados al uso de los alcaloides cinchona en procesos organocatalíticos.⁶⁰

Los datos mostrados a la derecha se interpretan como sigue: se han encontrado 220 publicaciones que han sido citadas aproximadamente 5.000 veces con una media de citación por publicación de aproximadamente 23. Además, de las 220 publicaciones, hay 37 citadas al menos 37 veces (índice *h*).

⁶⁰ Análisis realizado el 27 de Enero de 2009.



Los alcaloides cinchona son productos naturales que se extraen de la corteza de los árboles del género *Cinchona*, que se cultivan a 1400 m de altura en zonas climáticas.

La estructura general de estos alcaloides se caracteriza por la conexión entre un anillo de quinolina y un sistema bicíclico de quinuclidina mediante un carbono terciario portador de un grupo OH (**Figura 1.13**). Otros detalles estructurales son la presencia de un grupo vinilo en la posición C3 del anillo de quinuclidina y la presencia o no del grupo metoxilo en C6'.

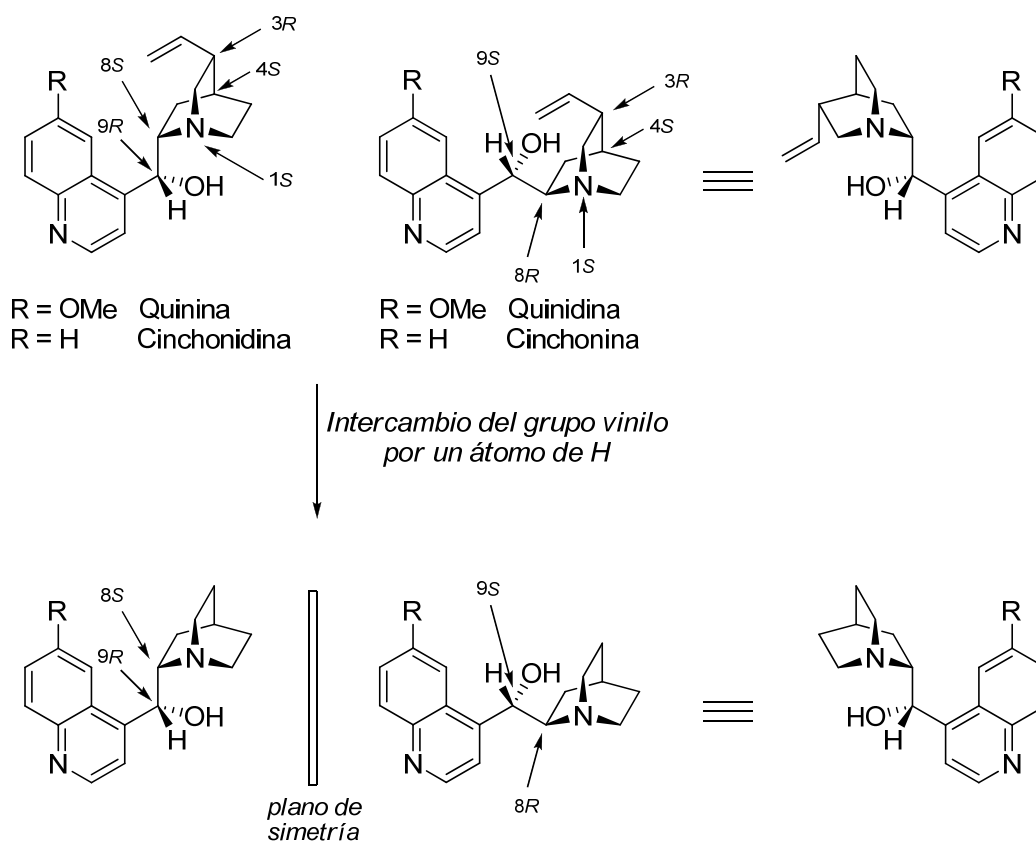


Figura 1.13. Estructura de los alcaloides cinchona.

En cuanto a su estereoquímica, los alcaloides cinchona presentan cinco estereocentros: N1, C3, C4, C8 y C9, siendo la configuración absoluta en los sustratos naturales fija en N1(S), C3(R), C4(S), y variable en C8 y C9. La variación en estos carbonos da lugar a que, por ejemplo, la quinina (1S, 3R, 4S, 8S, 9R) y la quinidina (1S, 3R, 4S, 8R, 9S) sean diastereoisómeros (también lo son la cinchonidina y la cinchonina). Sin embargo, a cada par de diastereoisómeros se les llama pseudo-enantiómeros, y esto se debe al hecho de que si intercambiásemos el grupo vinilo por un átomo de hidrógeno, cada par de alcaloides serían enantiómeros entre sí. Es decir, la quinina sería el enantiómero de la quinidina, y en el otro par, la cinchonidina sería enantiómero de la cinchonina, **Figura 1.13**. Por tanto, y lo más importante, es que cada par pseudo-enantiomérico permite, en principio, la obtención de cualquier enantiómero de un producto ópticamente activo de interés.

Las claves estructurales que determinan su reactividad son dos (**Figura 1.14**): la primera y fundamental es la presencia de una *base de Lewis*, el nitrógeno terciario en el anillo de quinuclidina, que actúa como base de Brønsted o como nucleófilo dependiendo de la reacción.

La segunda es que además contienen un ácido de Lewis, un grupo hidroxilo que puede formar enlaces de hidrógeno. Estas dos funcionalidades complementarias (base y ácido de Lewis) convierten a estos catalizadores en bifuncionales,⁶¹ permitiendo coordinar al mismo tiempo un nucleófilo y un electrófilo.

⁶¹ a) Ma, J.-A. D. Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. b) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491.

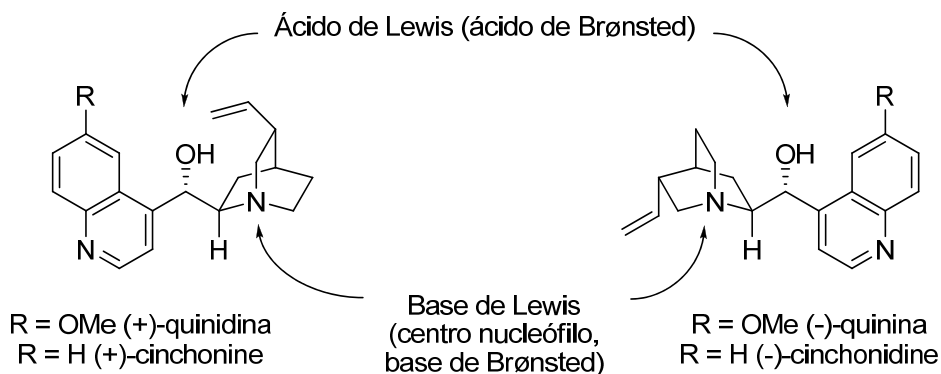


Figura 1.14. Centros estructurales claves de los alcaloides cinchona en reacciones organocatalíticas.

Otro factor fundamental que hace de los alcaloides cinchona unos catalizadores tan empleados en síntesis asimétrica reside en la facilidad con que se llevan a cabo modificaciones sobre ellos. El mayor avance tuvo lugar con la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, que estimuló el desarrollo de los catalizadores diméricos de tipo cinchona (**Figura 1.15**).⁶²

En los últimos años, junto al desarrollo de la organocatálisis, han ido apareciendo otros alcaloides cinchona modificados, como los desarrollados por el grupo de Deng,⁶³ o por el grupo de Connon (estos catalizadores se verán también en el modo de activación correspondiente al enlace de hidrógeno), que continuaban con la idea de actuar como catalizadores bifuncionales (**Figura 1.15**).⁶⁴ Éstos han permitido alcanzar rendimientos muy elevados así como controles casi totales tanto de la enantio como de la diastereoselectividad de los procesos a estudio.

⁶² a) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483. b) Marko, I.E.; Svendsen, J.S. En: E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, New York, 1999, Volúmenes. I–III, Capítulo 20.

⁶³ Primera publicación con el catalizador que presenta un grupo hidroxilo en la posición C6': Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906. Para otras referencias con este catalizador, ver las citadas en el trabajo: Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928.

⁶⁴ Para review, ver: Connon, S. J. *Chem. Commun.*, **2008**, 2499. Primeras publicaciones empleando los alcaloides cinchona tipo tiourea, ver: (a) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967. (b) McCooley, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.

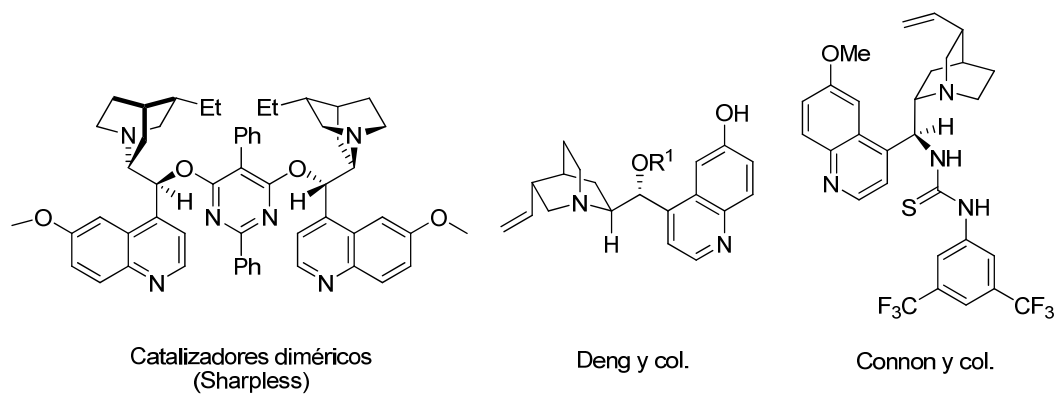


Figura 1.15. Catalizadores cinchona modificados.

1.4. Bibliografía

1. Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.
2. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
3. Reviews: a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138. b) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719. c) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis—From Biomimetic Concepts to Powerful Methods for Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2005. d) Pellisier, H.; *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9267. e) Gaunt, M. J.; Johansson, C.; McNally, A.; Ngoc T. *Drug Discovery Today* _ Volume 12, Numbers 1/2 _ January 2007. f) MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, 455, 304. g) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis—Reactions and Experimental Procedures*; Wiley-VCH: Weinheim, 2007. Para ver un número temático sobre organocatálisis: *Chem. Rev.* **2007**, 107, Número 12.
4. Análisis realizado el 27 de enero del 2009.
5. Diagrama extraído del libro: “*New frontiers in organic synthesis*”.
6. Bredig, G.; Fiske, P. S.; *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7.
7. a) Bredig, G.; Minaeff, M. *Biochem. Z.* **1932**, 249, 241. b) Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1634.
8. Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9.
9. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D.R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.
10. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.

11. a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, 298, 1904. b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
12. Sheehan, J. C.; Hunneman, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3666.
13. a) Enders, D.; Niemeier, D. O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606. b) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988.
14. Enders, D.; Breuer, K.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1217.
15. Knight, R. L.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3611.
16. Algunos reviews: a) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961. b) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L. McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621.
17. Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 417.
18. Wynberg, H.; Staring, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 166.
19. a) Helder, R.; Hummelen, J. C.; Laane, R. W. P. M.; Wiering, J. S.; Winberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1, 1831. b) Juliá, S.; Masana, J.; Vega, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 929.
20. a) Juliá, S.; Ginebreda, A.; Guixer, J.; Masana, J.; Tomás, A.; Colonna, S. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 574. b) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 446. c) Battacharya, A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 476.
21. Wynberg, H.; Smaardijk, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5899.
22. O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353.
23. Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414.

24. Lygo, B.; Crosby, J.; Lowdon, T. R.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2343.
25. a) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. b) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518. c) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222. d) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.
26. a) Oku, J.-I.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1979**, *180*, 1089. b) Oku, J.; Inoue, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229.
27. Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910.
28. a) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570. b) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596.
29. a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
30. a) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 430. b) Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5813. c) Vedejs, E.; Daugulis, O. MacKay, J. A.; Rozners, E. *Synlett* **2001**, 1499.
31. Jarvo, E. R.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Bonitatebus, P. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11638.
32. a) Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492. b) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
33. Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
34. Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 432.

35. a) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161. b) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404.
36. Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767.
37. a) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M.-W.; Wong, M.-K.; Zheng, J.-H.; Cheiung, K.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491. b) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806. c) Denmark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsushashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288. Para Reviews: Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958 y las referencias citadas aquí.
38. Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42.
39. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2004**, *305*, 1752.
40. Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6722.
41. Halland, N.; Braunton, A.; Bachmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790.
42. a) Jang, H.; Hong, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004. b) D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *3222*, 77. c) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360.
43. a) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 1. b) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, *12*, 1759.
44. McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599.
45. a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.

46. Jung, M. E.; Vaccaro, W. D.; Buszek, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1893.
47. Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172.
48. Algunos reviews sobre reacciones en cascada o procesos tándem: a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1570. b) Dondoni, A.; Massi, A. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4638. c) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138.
49. Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature*, **2006**, 441, 861.
50. Chen, W.; Du, W.; Duan, Y.-Z.; Wu, Y.; Yang, S.-Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7667.
51. Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Cavalli, A.; Locatelli, M.; Mazzanti, A.; Ricci, P.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4966.
52. Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11614.
53. Li, H.; Song, J.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8948.
54. McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367.
55. a) Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7975. b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17622. c) Gomez-Bengoa, E.; Linden, A.; López, R.; Múgica-Mendiola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7955.
56. Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, 424, 146.
57. Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102.
58. Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967.
59. Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.

60. Análisis realizado el 27 de Enero de 2009.

61. a) Ma, J.-A. D. Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. b) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491.

62. a) Kolb, H.C.; VanNieuwenhze, M.S.; Sharpless, K.B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483. b) Marko, I.E.; Svendsen, J.S. En: E.N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Springer, New York, 1999, Volúmenes. I–III, Capítulo 20.

63. Primera publicación con el catalizador que presenta un grupo hidroxilo en la posición C6': Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9906. Para otras referencias con este catalizador, ver las citadas en el trabajo: Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3928.

64. Para review, ver: Connon, S. J. *Chem. Commun.*, **2008**, 2499. Primeras publicaciones empleando los alcaloides cinchona tipo tiourea, ver: (a) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967. (b) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367.

PARTE II

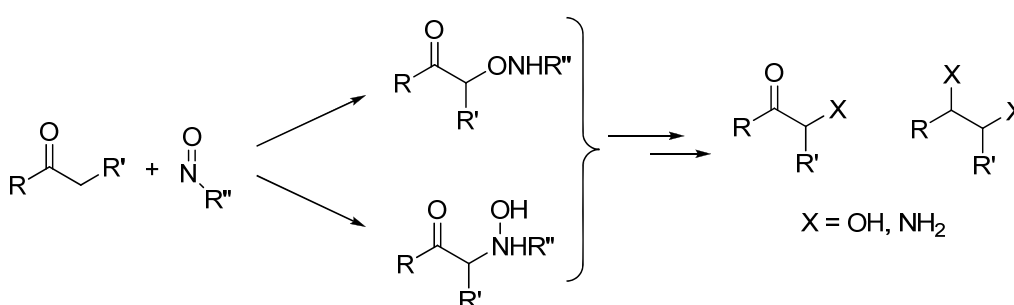
Capítulo 2

HIDROXIAMINACIÓN DE CIANOÉSTERES- α -SUSTITUIDOS

2.1. Introducción y objetivos

El desarrollo de procesos que introduzcan un nitrógeno o un oxígeno en posición α a un grupo carbonilo, de forma directa y asimétrica en una sola etapa, resulta de enorme interés en la química orgánica sintética. Estos productos enantioméricamente enriquecidos, como por ejemplo α -amino ácidos, son unidades estructurales esenciales para la construcción de productos naturales más complejos y otro tipo de moléculas biológicamente activas.

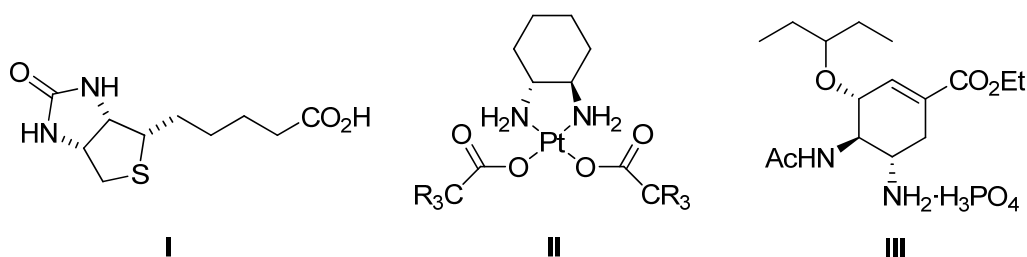
En este sentido, la reacción nitroso aldólica, consistente en la adición de un derivado carbonílico sobre nitrosobenceno (**Esquema 2.1**), permite la obtención de forma directa compuestos carbonílicos α -aminados o α -hidroxilados.¹ Posteriores transformaciones generan estructuras de incuestionable relevancia y versatilidad en síntesis orgánica como 1,2-aminoácidos, 1,2-dioles, 1,2-aminoalcoholes o 1,2-diaminas.



Esquema 2.1. Unidades estructurales accesibles por la reacción nitroso aldólica.

Describir la importancia de los compuestos anteriormente mencionados conllevaría una extensión excesiva, por lo que simplemente se mostraran algunas estructuras de contrastada importancia (**Esquema 2.2**).

¹ Para review sobre α -aminaciones y α -hidroxilaciones en versión catalítica, ver: (a) Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4292, y las referencias citadas aquí; (b) a) Merino, P.; Tejero, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2995, y las referencias citadas aquí. Para review sobre la reacción nitroso aldólica, ver: c) Yamamoto, H.; Momiyama, N. *Chem. Commun.*, **2005**, 3514.



Esquema 2.2. Algunas estructuras que presentan el agrupamiento 1,2-diamina.

Sin querer redundar aún más en la trascendencia de estas estructuras, se pasará a exponer los antecedentes existentes en la bibliografía que utilizan la reacción nitrosoaldólica para la obtención de éstas. Sin embargo, previamente se mostrarán algunas características especiales de uno de sus componentes, los nitroso compuestos.

A finales del siglo XIX Baeyer sintetizó, por primera vez, el nitrosobenceno,² y, desde entonces, la función nitroso ha sido utilizada como una fuente de nitrógeno y oxígeno en la síntesis de moléculas que presentaban estos elementos,¹ al actuar como electrófilos en reacciones de adición de enolatos aniónicos,^{1c,3} reacciones de tipo eno⁴, y como heterodienófilos en Diels-Alder.⁵

Dos son los aspectos claves que determinan la elevada reactividad de estos compuestos como electrófilos.⁶ Por un lado, la *polarización del enlace N–O*, y por otro,

² Baeyer, A. *Chem. Ber.*, **1874**, 7, 1638.

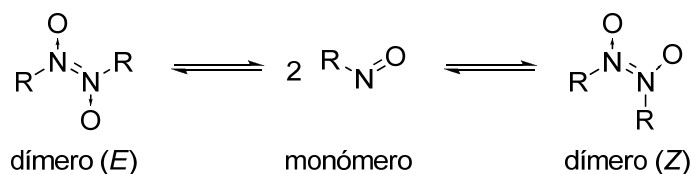
³ Para reviews generales, ver: Osamu, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1996**, 54, 836. (a) Pfeiffer P.; Bottcher, H. *J. Prakt. Chem.*, **1937**, 148, 126; (b) Schonberg A.; Azzam, R. *C. Chem. Abstr.*, **1939**, 1428.

⁴ Para review sobre reacciones nitroso-eno, ver: Adam W.; Krebs, O. *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 4131.

⁵ Para reviews sobre reacciones nitroso Diels–Alder, ver: (a) Waldmann, H. *Synthesis*, **1994**, 535. (b) Streith J.; Defoin, A. *Synthesis*, **1994**, 1107. (c) Vogt, P. F.; Miller, M. J. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1317.

⁶ Para reviews generales sobre el grupo nitroso, ver: (a) Coombes, R. G. *Comprehensive Organic Chemistry*, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds, Nitro and Nitroso Compounds, Pergamon Press Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1979, Bd. 2, S. 305; (b) Patai, S. *The Chemistry of functional groups, Supplement F2: The chemistry of amino, nitroso, nitro and related group Part 1, 2*, John Wiley & Sons Ltd, Munchen, Germany, 1996; (c) Genet, J.-

la existencia de un *equilibrio*⁷ entre las formas monoméricas y dimericas (**Esquema 2.3**). Como consecuencia de estas características y dependiendo del proceso a estudiar, se podrán observar procesos *regio*- y *estereoselectivos*.



Esquema 2.3. Equilibrio existente entre las formas dimeras y monómeras en los nitroso derivados.

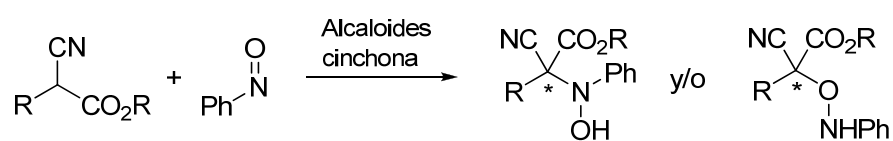
Teniendo en cuenta la importancia del desarrollo de procesos eficientes que permitan la introducción de grupos amina o de grupos hidroxilo de forma asimétrica, nos propusimos el desarrollo de un nuevo método organocatalítico basado en el empleo de alcaloides de tipo cinchona, ya que estos catalizadores presentan un potencial enorme para la síntesis de productos de complejidad elevada y de atractivas características estructurales.

Para ello decidimos estudiar la reacción entre el nitrosobenceno y los cianoésteres α -sustituídos, ya que estos nucleófilos se han utilizado con éxito en diferentes transformaciones catalizadas por estos catalizadores (**Esquema 2.4**).⁸

P.-, Greck C.; Lavergne, D. in *Modern Amination Methods*, ed. A. Ricci, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000, pp. 25–35; (d) Kirby, G.W.; *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 1. (e) Zuman, P.; Shah, B., *Chem. Soc.*, **1994**, 94, 1621.

⁷ Para publicaciones recientes sobre el tema, ver: a) Fletcher, D. A.; Gowenlock B. G.; Orrell, K. G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2201. b) Fletcher, D. A.; Gowenlock, B. G.; Orrell, K. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 797. c) Gowenlock, B. G.; Maidment, M. J.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Mele, G.; Vasapollo, G.; Hursthouse M. B.; Abdul Malik, K. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 2280. d) Gowenlock, B. G.; Maidment, M. J.; Orrell, K. G.; Prokes I.; Roberts, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1904.

⁸ a) Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2896. b) Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8120. c) Santoro, S.; Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Comm.* **2007**, 48, 5155. d) Wu, F.; Hong, R.;



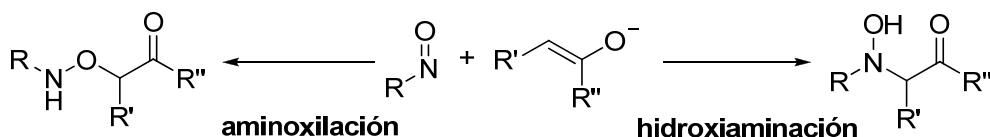
Esquema 2.4. Estrategia a desarrollar en la presente tesis doctoral.

A continuación se comentarán las publicaciones, anteriores y posteriores al trabajo presentado en esta Memoria, existentes sobre la reacción nitrosoaldólica en *versión asimétrica* (apartado **2.2**). Posteriormente se procederá a detallar los resultados obtenidos durante el desarrollo de la metodología (apartado **2.3**), y se terminará con el apartado **2.4** de conclusiones.

2.2. Trabajos previos y posteriores

Antes de comenzar con los antecedentes, es preciso definir los términos que se utilizarán al comentar la regioselectividad de las reacciones nitrosoaldólicas (**Esquema 2.5**), ya que, como se comprobará, representa el aspecto más controvertido de esta transformación.

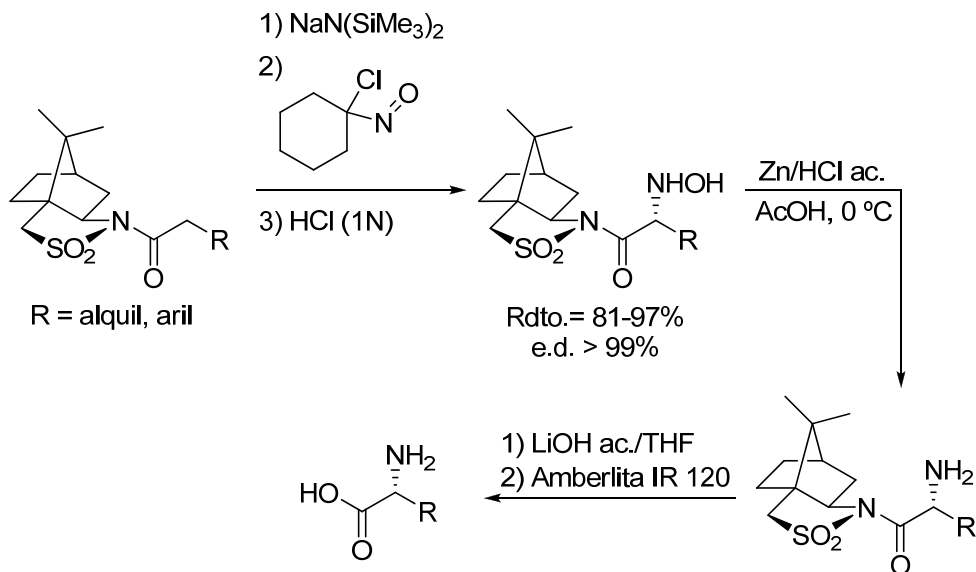
Cuando el nucleófilo ataca al nitroso compuesto por el átomo de oxígeno, se habla de *aminoxilación*. En el caso de que el ataque se produzca por el átomo de nitrógeno, se habla de *hidroxiaminación*.



Esquema 2.5. Términos empleados para la determinación de la regioselectividad del proceso.

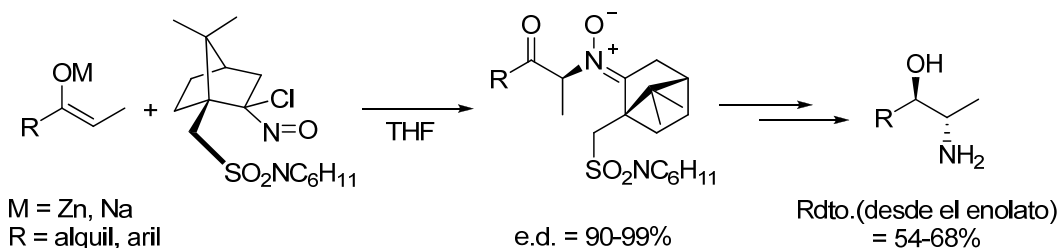
El primer trabajo publicado sobre síntesis asimétrica con nitroso compuestos data de 1990, y se empleó un auxiliar quiral como fuente de quiralidad. Oppolzer y col. adicionaron enolatos quirales de sodio derivados de bornansultamas sobre α -cloro- α -nitrosociclohexano, obteniendo exclusivamente producto de hidroxiaminación con rendimientos elevados y estereoselectivades totales. La posterior reducción y liberación del auxiliar quiral permitió obtener aminoácidos ópticamente puros (**Esquema 2.6**).⁹

⁹ Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 991.



Esquema 2.6. Obtención de aminoácidos mediante α -hidroxiaminación diastereoselectiva de cetonas.

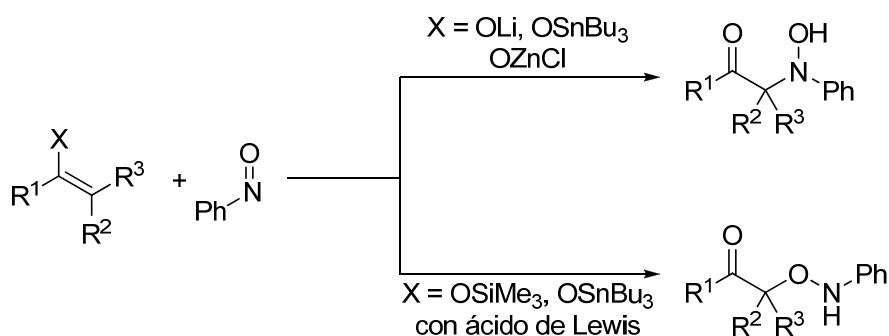
Poco después, el mismo autor introduce el auxiliar quiral en el nitroso compuesto, permitiendo, de esta forma, el empleo de otras cetonas como nucleófilos de la reacción para la obtención del producto de hidroxiaminación (**Esquema 2.7**).¹⁰ Este nuevo nitroso derivado quiral es capaz de aminar cetonas proquirales con una diferenciación enantiofacial elevada (r.d. > 94:6).



Esquema 2.7. Empleo de un nitroso derivado quiral.

¹⁰ Oppolzer, W.; Tamura, O.; Sundarababu, G.; Signer, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5900.

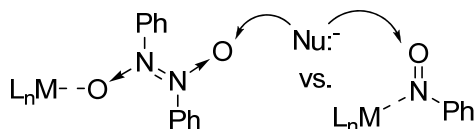
Diez años después aparecieron los primeros trabajos de Yamamoto y col., que han estudiado esta reacción de forma exhaustiva.¹¹ El **Esquema 2.8** recoge de forma esquemática los resultados que obtuvieron. El producto de hidroxiaminación fue preparado al emplear enolatos de estaño (IV), litio y zinc (II) en ausencia de ácidos de Lewis. Por el contrario, cuando utilizaron enolatos de silicio y estaño (IV) en presencia de ácidos de Lewis, obtuvieron el producto α -oxigenado.



Esquema 2.8. Adición de diferentes enolatos sobre nitrosobenceno promovido o no por ácidos de Lewis.

Los autores explicaron esta reactividad divergente basándose en la formación de un complejo entre el ácido de Lewis y un dímero del nitrosobenceno (**Esquema 2.9**). La coordinación del metal a uno de los átomos de oxígeno favorece el ataque nucleofílico al otro átomo de oxígeno. Teniendo en cuenta que, como se comentó previamente, los nitroso compuestos se encuentran en equilibrio entre sus formas monoméricas y diméricas, los autores también propusieron una explicación para el caso de la forma monomérica del nitrosobenceno: el ácido de Lewis favorecería el ataque del nucleófilo al oxígeno por coordinación al átomo de nitrógeno en la forma monomérica.

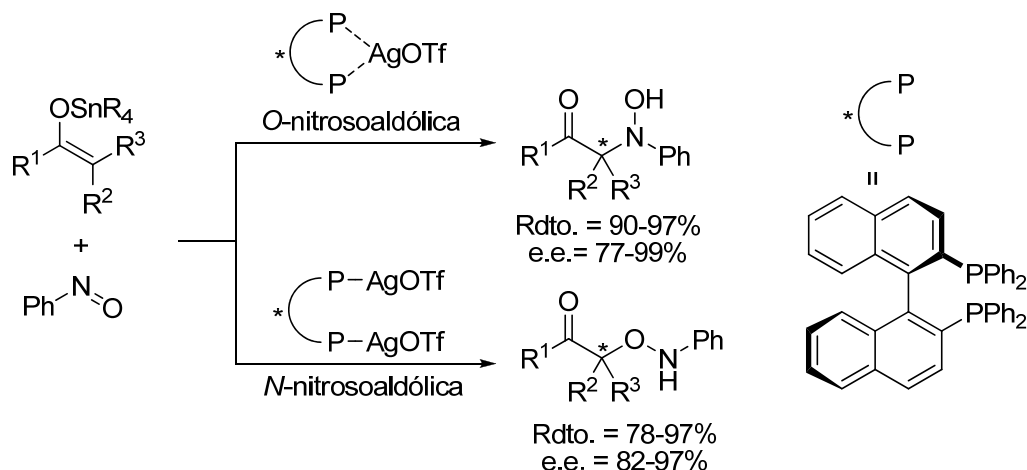
¹¹ (a) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2986. (b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3579.



Esquema 2.9. Modos de ataque posibles: un complejo del nitrosobenceno dimérico frente a un complejo del monomérico.

Dos nuevos trabajos de Yamamoto y col. en los años 2003 y 2004 constituyeron los *primeros ejemplos catalíticos y enantioselectivos* de α -aminoxilación y α -hidroxiaminación, respectivamente, de compuestos carbonílicos.¹²

Ambas publicaciones consistían en la adición de enolatos de estaño (IV), derivados de cetonas cíclicas, sobre nitrosobenceno catalizados por complejos de plata (I) y BINAP (**Esquema 2.10**). Los productos obtenidos, tanto en uno como en otro caso, se obtuvieron con rendimientos y enantioselectividades excelentes.



Esquema 2.10. Primeros ejemplos de catálisis enantioselectiva mediante complejos de Ag (I) y BINAP.

La regioselectividad del proceso dependía de la estructura del catalizador, que quedaba establecida en función de la proporción entre ligando y metal de la siguiente

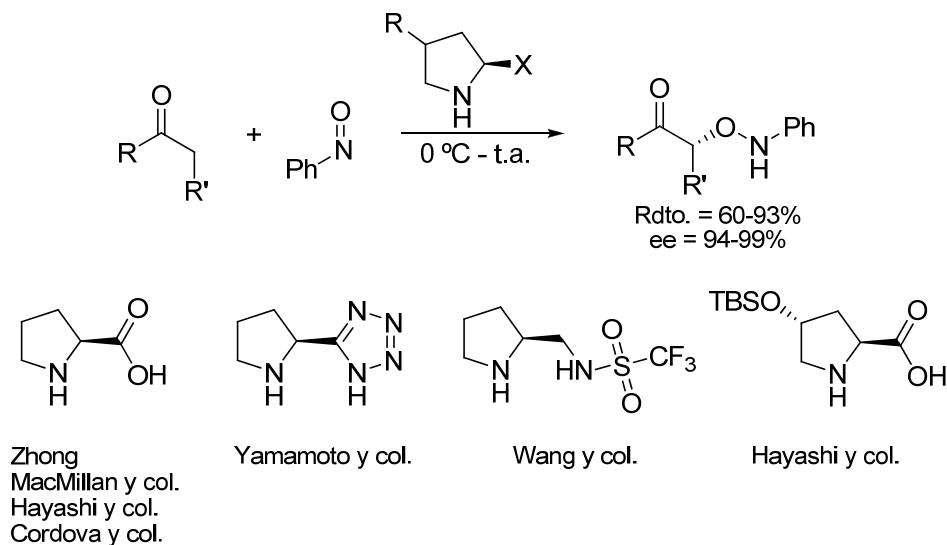
¹² (a) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6038. (b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5360.

manera: cuando la relación Ag (I)/BINAP era de 1:1, se obtenía el producto de aminoxilación; por el contrario, cuando la proporción Ag (I)/binap era de 2:1, el producto obtenido era el de hidroxiaminación.

Si tenemos en cuenta el periodo en el que estos trabajos de Yamamoto aparecieron (2002-2004) y las posibilidades de activación que los sustratos ofrecían, era una cuestión de tiempo el que la organocatálisis, y más concretamente, la aminocatálisis (activación vía enamina) hiciera su aparición. La principal ventaja de esta aproximación, además de las inherentes a la estrategia en sí (reacciones al aire, temperatura ambiente, disolventes húmedos, etc.), es que evita la etapa previa de formación del enolato.

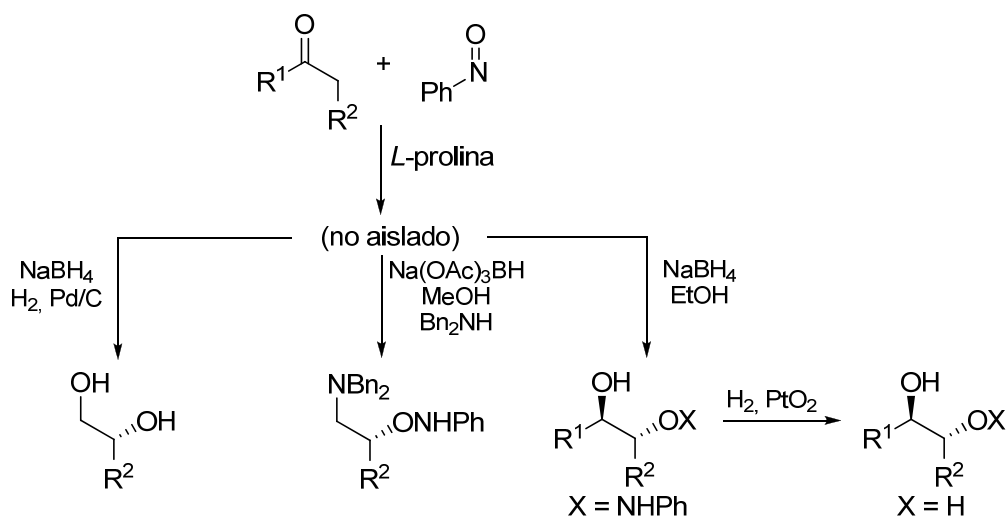
De esta forma, y en un espacio de tan sólo un año, aparecieron varios trabajos describiendo la reacción de adición de diferentes aldehídos o cetonas sobre nitrosobenceno catalizada por *L*-prolina o derivados (**Esquema 2.11**).¹³ En todos los casos se obtuvo el producto de aminoxilación con enantioselectividades excelentes y rendimientos entre buenos y muy buenos.

¹³ Para review, ver: Merino, P; Tejero, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2995. a) Zhong, G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4247. b) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10808. c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8293. d) Bøgevig, A.; Sundén, H. Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1109; e) Momiyama, N.; Torii, H.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5374. f) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1112. g) Córdova, A.; Sundén, H.; Bøgevig, A.; Johansson, M. Himo, F. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 3673. h) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5966. i) Wang, W.; Wang, J.; Li, H.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7235. j) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, T.; Mitsuru, S.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1435.



Esquema 2.11. Diferentes catalizadores, *L*-prolina y derivados, empleados en la reacción nitroso aldólica.

El potencial de esta reacción para la síntesis de dioles y aminoalcoholes, queda patente en el **Esquema 2.12**, en donde se recogen algunas transformaciones de los productos obtenidos mediante esta estrategia.^{1b}



Esquema 2.12. Aplicaciones sintéticas de la α -aminosilación organocatalítica y asimétrica de aldehídos y cetonas.

Sin entrar en demasiados detalles, se han propuestos dos mecanismos diferentes para explicar la regio- y la enantioselectividad de la reacción catalizada por L-prolina. Por un lado, Houk y col., mediante estudios computacionales, proponen un estado de transición similar al de las reacciones aldólicas catalizadas por prolina (ver la explicación en la siguiente página).¹⁴

Por otro lado, Blackmond y col. basándose en estudios calorimétricos y cinéticos para la reacción nitrosoaldólica de aldehídos, proponen un proceso de autoinducción que va aumentando la enantioselectividad del producto obtenido.¹⁵

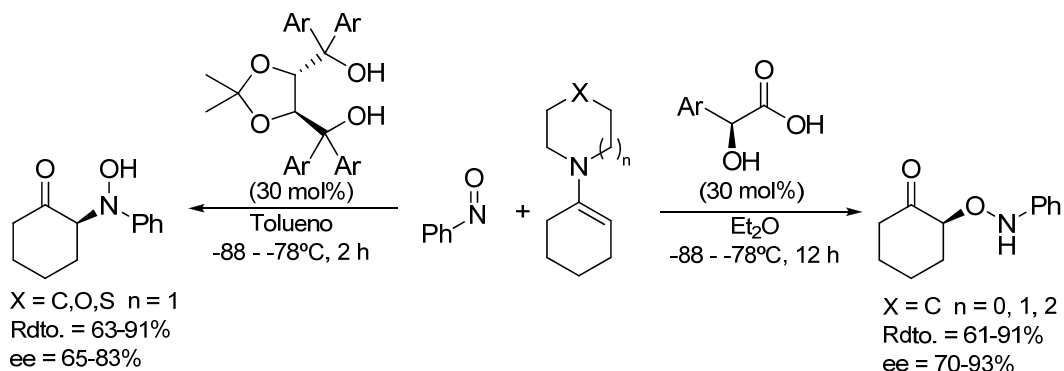
Ya en el año 2005 y aprovechando los resultados obtenidos en un trabajo previo,^{13e} Yamamoto y col. describieron el uso de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores de la adición de enaminas preformadas sobre nitrosobenceno (**Esquema 2.13**).¹⁶ Dependiendo de la acidez del catalizador y de la enamina utilizada, era posible la obtención selectiva de ambos regioisómeros, lo que constituía el primer ejemplo organocatalítico de N-selectividad.

En concreto, el producto de hidroxiaminación se obtuvo al emplear un derivado del TADDOL como catalizador y enaminas derivadas de piperidina, morfolina o tiomorfolina. Así mismo, el regioisómero contrario se preparó al emplear como catalizador un derivado del ácido glicólico y enaminas carbonadas. En ambos casos, los rendimientos y enantioselectividades oscilaron entre buenas y muy buenas.

¹⁴ Cheong, P. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13912.

¹⁵ Mathew, S. P.; Iwamura H.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, 43, 3317.

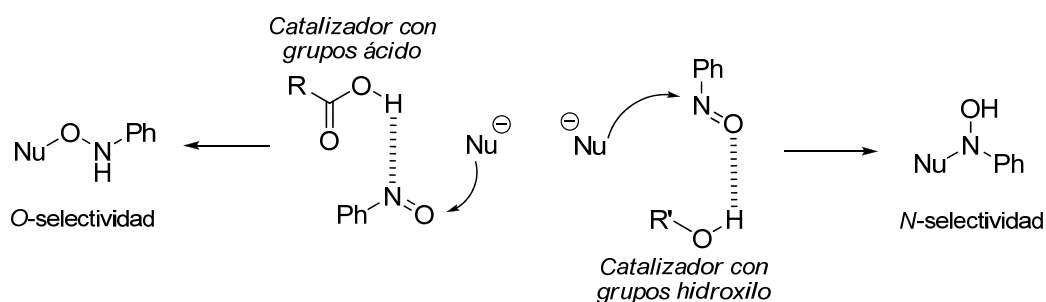
¹⁶ Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 1080.



Esquema 2.13. Adición de enaminas sobre nitrosobenceno catalizada por ácidos de Brønsted. La regioselectividad varía dependiendo de la enamina y del catalizador.

Los autores explicaron la diferente *N/O* selectividad basándose en el argumento aportado por Houk y col. en el trabajo previamente comentado sobre *L*-prolina.¹⁴

Según éste, el nitrógeno del nitrosobenceno capturaría el protón del catalizador ácido (dada la mayor basicidad de éste), convirtiendo al oxígeno en electrófilo y obteniéndose (tras ataque del nucleófilo) el producto de *O*-selectividad (**Esquema 2.14**). Este argumento explicaría la regioselectividad observada para el caso de los catalizadores con grupos ácidos en su estructura (derivado del ácido glicólico, *L*-prolina y derivados).



Esquema 2.14. Cada catalizador interacciona de forma diferente con el electrófilo, determinando la regioselectividad observada.

Por otro lado, la *N*-selectividad se explicaría por la mayor tendencia del oxígeno para formar enlaces de hidrógeno. Así, los grupos hidroxilo del catalizador derivado del TADDOL formarían un enlace de hidrógeno con el oxígeno del nitrosobenceno, favoreciendo, por tanto, el ataque del nucleófilo al nitrógeno de éste (**Esquema 2.14**).

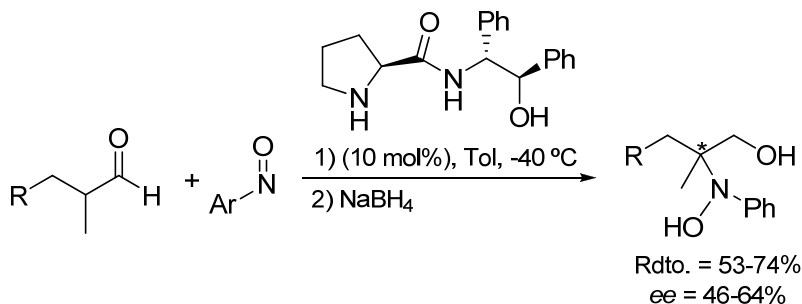
Por lo que se refiere a las diferencias observadas en cuanto a la enamina empleada, los autores atribuyen éstas a la estabilidad de las mismas en medio ácido. De esta forma, las más sensibles a la hidrólisis (enaminas derivadas de morfolina y tiomorfolina) necesitan el catalizador menos ácido, el derivado del taddol, y las menos sensibles, toleran el derivado del ácido glicólico.

Dos trabajos posteriores aprovecharon los resultados obtenidos por Yamamoto y col. con el catalizador derivado del TADDOL. Jiang y col. primero,¹⁷ y Maruoka y col. después,¹⁸ desarrollaron catalizadores de tipo amina secundaria portadores de grupos hidroxilo que favorecían la formación del producto de hidroxiaminación y evitaban, al mismo tiempo, la etapa de formación de la enamina (**Esquema 2.15** y **Esquema 2.16**).

Jiang y col. emplearon un 1,2-aminoalcohol derivado de *L*-prolina para catalizar la adición de aldehídos α -sustituídos sobre nitroso derivados. Aunque las enantioselectividades fueron moderadas, el método permitía obtener centros cuaternarios.¹⁷

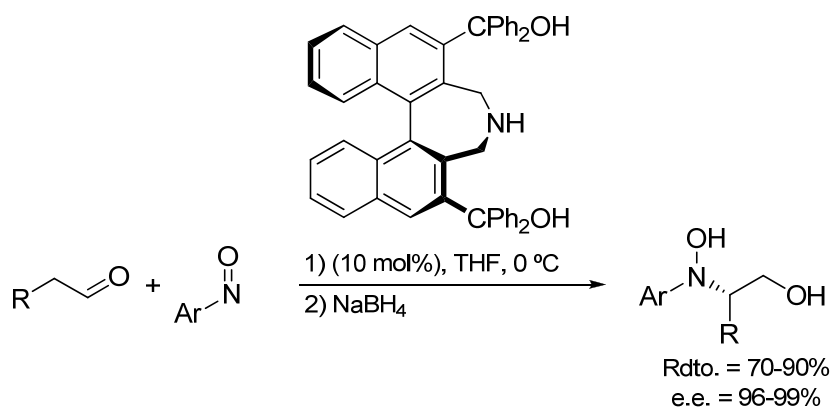
¹⁷ Guo, H.-M.; Cheng, L.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Chem. Commun.* **2006**, 429.

¹⁸ Kano, T.; Ueda, M.; Takai, J.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6046.



Esquema 2.15. Derivado de *L*-prolina portador de un grupo hidroxilo que permite obtener el producto de regioselectividad *N*.

En el caso de Maruoka y col., aunque la síntesis del catalizador derivado de binaftilo conllevaba varias etapas, su uso permitía obtener la misma *N*-regioselectividad con rendimientos y enantioselectividades excelentes.¹⁸

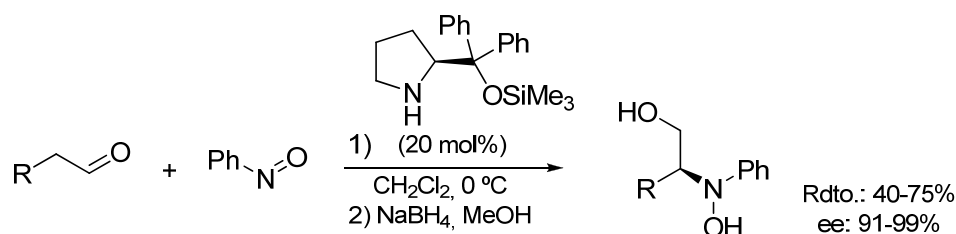


Esquema 2.16. Reacción desarrollada por Maruoka y col. que permite la obtención del producto de hidroxiaminación.

Posteriormente a la publicación del trabajo que se presentará en el capítulo siguiente, aparecieron dos trabajos nuevos sobre la reacción entre aldehídos y nitroso derivados.

En el primero de ellos, Palomo y col.¹⁹ cuestionaron que la *N*-selectividad dependiera del enlace de hidrógeno entre el catalizador y el nitroso compuesto. Los autores barajaron la posibilidad de que el agua, o el mismo producto de hidroxiaminación, fueran los auténticos donadores del enlace de hidrógeno.

Para corroborar esta hipótesis, emplearon un α,α -diaril sililprolinol derivado de prolina como catalizador de la adición de alquil aldehídos sobre nitrosobenceno (**Esquema 2.17**). Los autores observaron total regioselectividad, obteniéndose exclusivamente el producto de hidroxiaminación con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades, siendo apoyados estos resultados, además, por estudios computacionales.

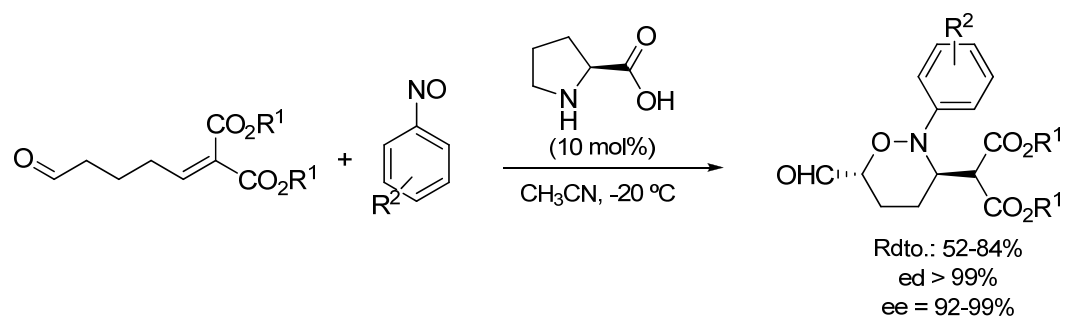


Esquema 2.17. Oxiaminación catalizada por un catalizador sin grupos donadores de enlace de hidrógeno.

El último trabajo ha sido desarrollado por el mismo grupo que llevó a cabo la primera aminoxilación catalizada por *L*-prolina, Zhong y col.²⁰ En este caso, los autores emplearon un sustrato de partida con un aldehído y un aceptor de Michael al mismo tiempo, para llevar a cabo una reacción tándem de aminoxilación y aza-Michael en catalizada por prolina. Se obtuvieron muy buenos rendimientos, total *O*-regioselectividad, y excelente diastereo- y enantioselectividad (**Esquema 2.18**).

¹⁹ Palomo, C.; Vera, S.; Velilla, I.; Mielgo, A; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8054.

²⁰ Zhu, D.; Lu, M.; Chua, P. J.; Tan, B.; Wang, F.; Yang, X.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5629.

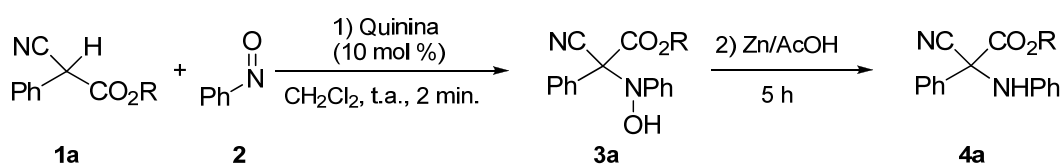


Esquema 2.18. Reacción tándem de aminoxilación/aza-Michael catalizada por *L*-prolina.

2.3. Resultados

A continuación se mostrarán los resultados obtenidos durante el desarrollo de la metodología, comenzando con un estudio de las condiciones óptimas de reacción, prosiguiendo con la descripción de algunos resultados inesperados obtenidos durante el mismo y terminando con el alcance y limitaciones del proceso.

Iniciamos nuestro estudio sobre la reacción nitrosoaldólica empleando el fenil cianoéster **1a**, el nitrosobenceno **2** y quinina **1** (ver **Figura 2.1**) como catalizador (10 mol%) en diclorometano y a temperatura ambiente. La reacción transcurrió con total regioselectividad, obteniéndose exclusivamente y de forma casi instantánea el producto de hidroxiaminación (**Esquema 2.19**). Desafortunadamente, la hidroxilamina derivada **3a** resultó ser química y configuracionalmente inestable, por lo que se trató la mezcla de reacción con el sistema reductor Zn/AcOH, obteniéndose la amina **4a** en una sola operación de laboratorio (“one-pot”).



Esquema 2.19. Hidroxiaminación del fenilcianoéster **1** catalizada por quinina y posterior reducción con Zn/AcOH en un solo paso de reacción.

El hecho de obtener el producto de hidroxiaminación confiere un valor adicional al método, ya que existen menos métodos que para obtener el producto de α -aminoxilación.

Una vez comprobada la viabilidad del proceso, llevamos a cabo un estudio de las condiciones óptimas de reacción al variar la sustitución en el grupo ester y los catalizadores empleados representados en la **Figura 2.1** (**Tabla 2.1**). Todos los ensayos

se llevaron a cabo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, en CH_2Cl_2 como disolvente y dejando un tiempo de reacción de 5 h para ambas etapas.

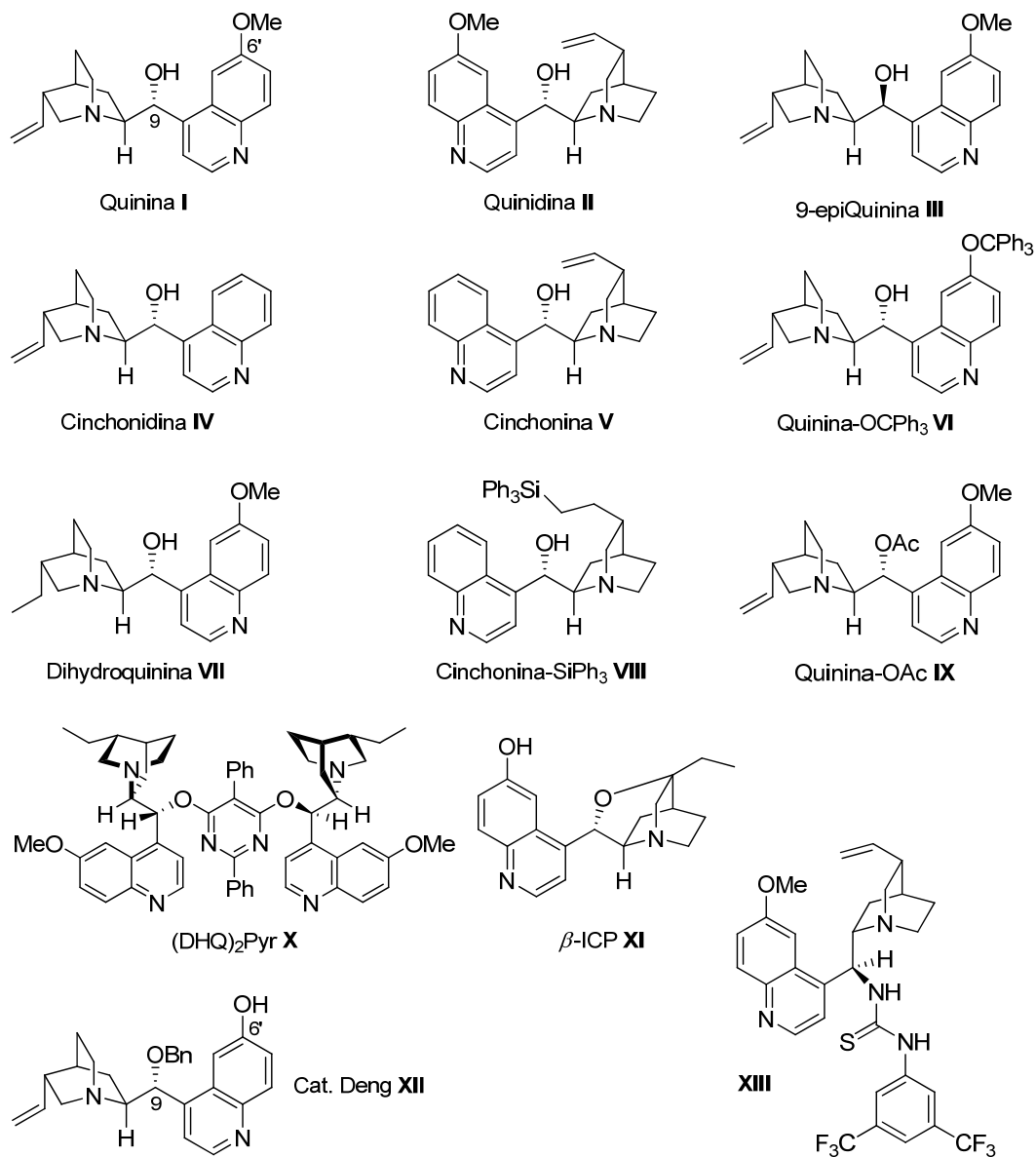
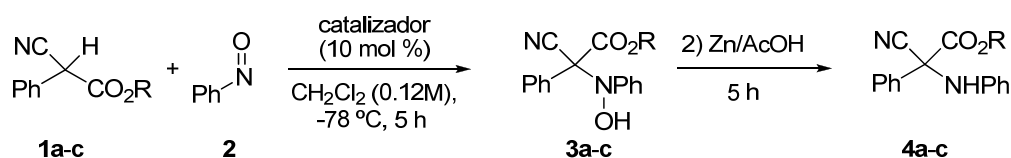


Figura 2.1. Alcaloides cinchona empleados durante el desarrollo del presente estudio.

Tabla 2.1. Reacción nitrosoaldólica catalizada por varias bases quirales.

Entrada	Ester (R)	Catalizador	Producto	Conv. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	1a , Me	I	4a	95	(+)-32
2	1b , Bn	I	4b	90	(+)-40
3	1c , <i>t</i> -Bu	I	4c	80	(+)-59 ^c
4	1c , <i>t</i> -Bu	II	4c	85	(-)-42
5	1c , <i>t</i> -Bu	III	4c	33	(+)-8
6	1c , <i>t</i> -Bu	IV	4c	84	(-)-15
7	1c , <i>t</i> -Bu	V	4c	71	(+)-15
8	1c , <i>t</i> -Bu	VI	4c	66	(+)-40
9	1c , <i>t</i> -Bu	VII	4c	82	(+)-50
10	1c , <i>t</i> -Bu	VIII	4c	91	(+)-24
11	1c , <i>t</i> -Bu	IX	4c	20	(+)-8
12	1c , <i>t</i> -Bu	X	4c	46	(-)-30
13	1c , <i>t</i> -Bu	XI	4c	78	0
14	1c , <i>t</i> -Bu	XII	4c	35	(+)-46
15	1c , <i>t</i> -Bu	XIII	4c	20	(-)-10
16	1c , <i>t</i> -Bu	Et_3N	4c	79	-

^a Determinado por ^1H -RMN del bruto de reacción. ^b e.e. determinado por HPLC. ^c La configuración absoluta es (*S*), ver parte experimental para los detalles.

Cuando el metil ester **1a** y el nitrosobenceno se disolvieron en diclorometano a -78°C y se añadió 10 mol % de quinina, la amina **4a** se obtuvo con conversiones excelentes y enantioselectividades moderadas (**Tabla 2.1**, entrada 1).

El aumento del tamaño del grupo ester proporcionó mejores enantioselectividades aunque con ligera erosión en la conversión (comparar entradas 1-3).²¹ De esta forma, cuando R = *t*-Bu, el exceso enantiomérico alcanzó el 59 %.

En las mismas condiciones, el *cuasi-enantiómero* quinidina (II) dio lugar al enantiómero opuesto (como cabía esperar) aunque con menor enantioselectividad (entrada 4).

La configuración del átomo de carbono en la posición 9 resultó ser importante, ya que la 9-epiquinina (VI), que presenta la configuración en C-9 invertida, condujo a una enantioselectividad notablemente inferior y a una conversión más baja (entrada 5).

Por otro lado, la presencia o ausencia del grupo metoxilo en C-6' parecía ser clave en el estado de transición de la reacción, ya que, la cinchonidina IV, que se diferencia de la quinina (I) únicamente en la ausencia del grupo metoxilo en C-6', proporcionó una enantioselección opuesta e inferior (compárense las entradas 3 y 6). Este mismo hecho ocurrió con sus correspondientes pseudoenantiómeros quinidina (II) y cinconina V, ya que el exceso enantiomérico descendió y se invirtió para el último, que no presenta el grupo MeO (compárense las entradas 4 y 7). Este resultado no es habitual en los procesos catalizados por alcaloides cinchona, aunque Prelog y Wilhelm por un lado,²² y Kagan por otro,²³ observaron los mismos efectos en reacciones de hidrocianación y de Diels-Alder, respectivamente, empleando estos catalizadores.

Dado que la presencia del grupo metoxilo en C-6' aumentaba los excesos enantioméricos del producto 4c, se utilizó un catalizador con mayor volumen estérico en esta posición (VI), obteniéndose (entrada 8), desafortunadamente, valores inferiores a los alcanzados con la quinina (compárense las entradas 3 y 8)

²¹ Otros grupos esteres, como el etilo y el *i*-propilo, dieron lugar a conversiones y enantioselectividades parecidas a las obtenidas con metilo y *t*-butilo, respectivamente.

²² Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634.

²³ Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4543.

El aumento del volumen estérico en el anillo de quinuclidina (catalizadores **VII** y **VIII**) no mejoró los resultados obtenidos hasta ahora (entradas 9 y 10).

El papel que el grupo hidroxilo del catalizador jugaba en el proceso quedó determinado por los experimentos recogidos en las entradas 11 a 13, concluyéndose que tanto su presencia como su posición resultaban esenciales para la obtención de conversiones y enantioselectividades aceptables. Por ejemplo, cuando el grupo hidroxilo en C9 no estaba libre, como ocurre con los catalizadores **IX** y **X**, la reacción tenía lugar, aunque con estereoselectividades inferiores y niveles más bajos de conversión (entradas 11 y 12).²⁴ Esto podría deberse a una activación del electrófilo por el grupo hidroxilo, como se ha propuesto en otras reacciones (ver **Esquema 2.14**).²⁵

Por otra parte, la influencia de la posición del grupo hidroxilo se estudió con el catalizador **XI**,²⁶ que dio lugar al producto deseado con unas conversiones del 78 % pero de forma racémica (entrada 13). Dado que este catalizador no tiene el mismo valor de pK_a ni presenta similar libertad conformacional que **I**, decidimos utilizar el alcaloide derivado **XII** (**Figura 2.1**),²⁷ que además, ha demostrado ser un buen donador de enlace de hidrógeno en diversas reacciones. En este caso y al contrario que **XI**, la conversión fue baja aunque la enantioselectividad fue moderada (entrada 14). Este resultado sugiere que tanto la presencia del grupo hidroxilo como la posición de éste son necesarias para alcanzar niveles de conversión y enantioselección considerables.

Por último, con la intención de activar el electrófilo mediante enlace de hidrógeno con otro grupo funcional diferente al OH, empleamos el catalizador **XIII**, que presenta un grupo tiourea, que tanto éxito ha mostrado en otros procesos (véase

²⁴ (DHQ)₂PHAL y (DHQ)₂AQN también mostraron conversiones y enantioselectividades bajas.

²⁵ Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768.

²⁶ Como se vio en la introducción, este catalizador ha sido utilizado con éxito en procesos de catálisis nucleófila.

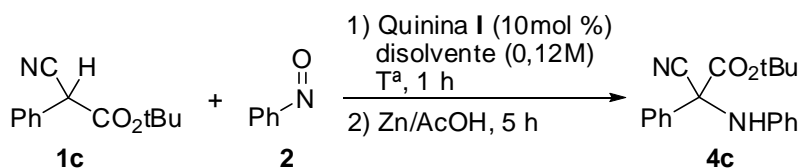
²⁷ Primera publicación con el catalizador que presenta un grupo hidroxilo en la posición C6': Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906. Para otras referencias con este catalizador, ver las citadas en este trabajo: Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928.

Capítulo 1 de esta parte de la Memoria).²⁸ Desafortunadamente, el producto **4c** se obtuvo con una conversión del 20 % y un exceso enantiomérico casi nulo (entrada 15). No obstante, hay que tener en cuenta que la configuración del carbono C-9 es la misma que la de la 9-epiquinina (**III**), es decir, opuesta a la que ha proporcionado mejores resultados.

Por otra parte, cabe destacar que tanto los catalizadores que poseen grupos hidroxilo, como los que no, proporcionan exclusivamente el producto de hidroxiaminación. Por ejemplo, empleando como base la Et₃N, los compuestos racémicos **4** (necesarios para determinar los excesos enantioméricos) también se obtuvieron con buenos rendimientos y con total *N*-regioselectividad (entrada 11).

Al estudiar cuál era el *disolvente* adecuado para la reacción, observamos un comportamiento diferente en cuanto a enantioselectividad se refiere, según si éste era o no coordinante (**Tabla 2.2**).

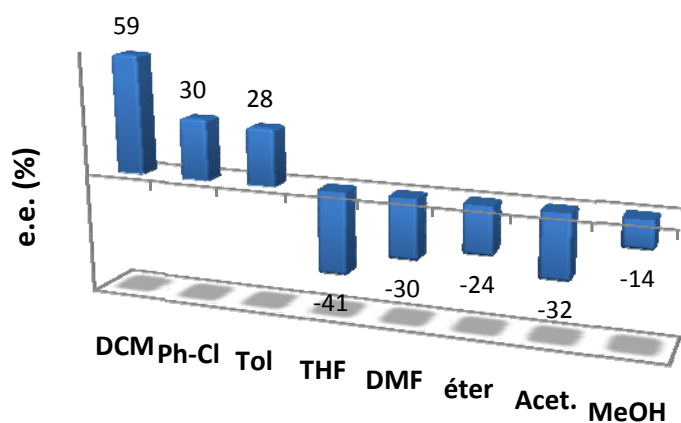
²⁸ Para review, ver: Connon, S. J. *Chem. Commun.*, **2008**, 2499.

Tabla 2.2. Efecto del disolvente sobre la enantioselectividad en la reacción del tert-butil α -fenil- α -cianoacetato **1** con nitrosobenceno (**2**) en presencia de quinina (**I**) y reducción con Zn/AcOH.

Entrada	Disolvente	Temp. (°C)	Conv. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	CH ₂ Cl ₂	-78	89	(+)-59
2	C ₆ H ₅ Cl	-50	94	(+)-30
3	tolueno	-78	55	(+)-28
4	THF	-78	43	(-)-41
5	DMF	-50	35	(-)-30
6	Et ₂ O	-78	30	(-)-24
7	(CH ₃) ₂ CO	-78	25	(-)-32
8	MeOH	-78	93	(-)-14

^a Estimada por ¹H-NMR. ^b Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Los resultados obtenidos en la **Tabla 2.2** se representan en la **Figura 2.2** ya que reflejan de manera más intuitiva sus valores.

**Figura 2.2.** Representación gráfica de la variación del e.e. con el disolvente de la reacción.

Mientras que tolueno y C_6H_5Cl mostraron la misma tendencia que el CH_2Cl_2 en cuanto a estereoselección (entradas 2 y 3), THF, Et_2O , DMF y acetona, dieron lugar, junto con un significativo descenso en la conversión, al enantiómero opuesto (entradas 4-7).

La naturaleza coordinante de algunos disolventes podría explicar estos resultados de la siguiente forma: los disolventes coordinantes podrían bloquear el grupo hidroxilo, impidiendo así su coordinación con el electrófilo. Este hecho conllevaría un cambio en la geometría del estado de transición, lo que debería favorecer la formación del enantiómero opuesto de **4c**.

Aunque está documentado que los alcaloides cinchona adoptan diferentes conformaciones dependiendo del disolvente,²⁹ los efectos observados en cuanto a la inversión de la enantioselectividad no tienen precedente.

En el caso del MeOH, una combinación de los efectos descritos anteriormente, podrían explicar tanto la elevada conversión como la baja enantioselectividad observada (entrada 8).

Sorprendidos por las singularidades observadas en los estudios del catalizador y el disolvente, decidimos continuar valorando diferentes parámetros de la reacción. En este caso, la **Figura 2.3** muestra cómo varió la enantioselectividad del proceso en función de la *carga de catalizador* (**Tabla 2.3**).

²⁹ (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417. (b) Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069. (c) Aune, M.; Googoll, A.; Matsson, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1356. (d) Caner, H.; Biedermann, P. U.; Agranat, I. *Chirality* **2003**, *15*, 637 y referencias aquí citadas.

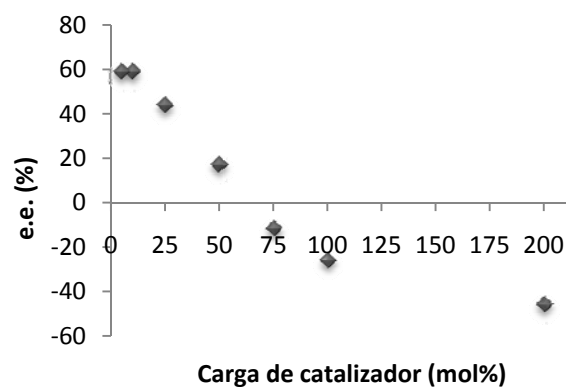
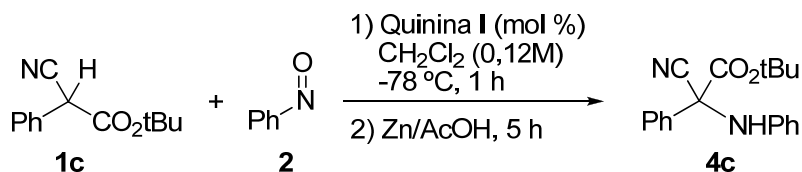


Figura 2.3. Exceso enantiomérico (e.e.) vs Carga de catalizador para la reacción de **1c** y **2** en CH_2Cl_2 (0.12 M) a -78°C y quinina (**I**) como catalizador.

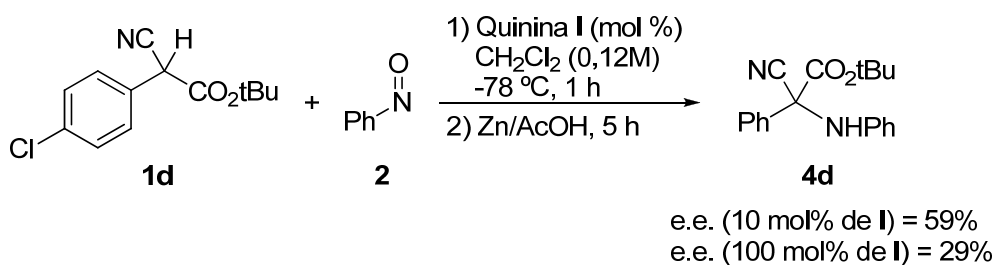
Al ir aumentando progresivamente la cantidad de quinina en el medio, pudo observarse un descenso progresivo en el exceso enantiomérico de **4c**, llegando incluso a invertirse el signo de la rotación óptica al emplear 1 ó 2 equivalentes de quinina (**I**).

Tabla 2.3. Efecto de la cantidad de quinina (**I**) en la enantioselectividad del proceso.

Entrada	Carga de I (mol %)	Conv. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	5	58	(+)-59
2	10	75	(+)-59
3	25	89	(+)-44
4	50	91	(-)-17
5	75	92	(-)-12
6	100	96	(-)-26
7	200	98	(-)-46

^a Estimada por $^1\text{H-NMR}$. ^b Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Este descenso en la enantioselectividad, también se observó cuando se empleó **1d** como nucleófilo y 1 equivalente de quinina (**I**), aunque en este caso no llegó a invertirse (**Esquema 2.20**).

**Esquema 2.20.** Descenso de la enantioselectividad al aumentar la cantidad de catalizador en la reacción entre **1d** y **2**.

Continuando con estas observaciones, los pocos ejemplos encontrados en la literatura en donde la quinina se utiliza en cantidad estequiométrica, muestran un incremento de la enantioselectividad, comparado con cantidades menores de catalizador.³⁰ De hecho, ésa fue la tendencia observada cuando se estudió la influencia de la cantidad de catalizador en la enantioselectividad para la reacción de **1c** y nitrosobenceno en las condiciones mostradas en la **Figura 2.4** con otros catalizadores que no poseen el grupo hidroxilo, como **IV** y **V**.

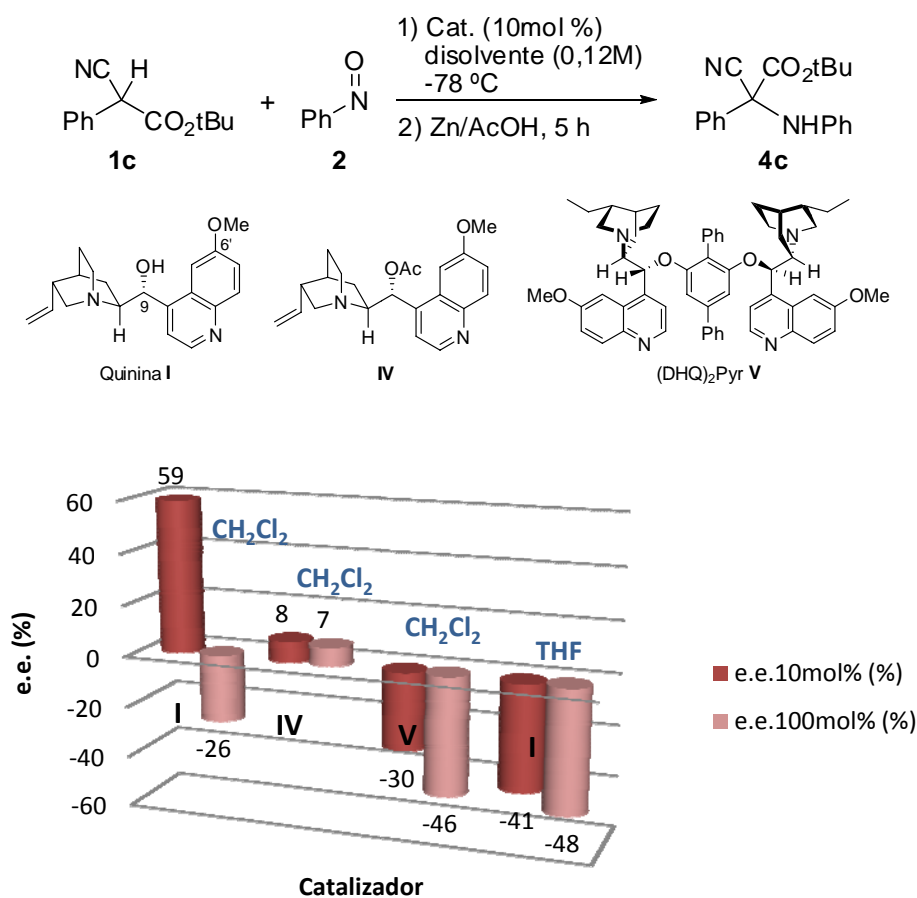


Figura 2.4. Variación del exceso enantiomérico con la cantidad de catalizador para diferentes alcaloides cinchona y diferentes disolventes.

³⁰ (a) Okamura, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Chem. Lett.* **1996**, 25, 193. (b) Ishikawa, T.; Oku, Y.; Tanaka, T.; Kumamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3777. (c) Kamura, H.; Shimizu, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4147.

Para el catalizador **IV**, que *no tiene el grupo hidroxilo libre*, en las condiciones estándar (0,12M en CH₂Cl₂ y -78 °C), la enantioselectividad apenas varió al emplear 10 mol% o 100 mol% de catalizador. Sin embargo, para el catalizador **V**, nuevamente sin el hidroxilo libre, la enantioselectividad aumentó, como era de esperar. Otra vez, y esta vez con el catalizador habitual, quinina (**I**), pero en THF (disolvente coordinante que podría inhibir el efecto del grupo OH), la enantioselectividad se incrementó al emplear 1 equivalente del organocatalizador.

Los resultados obtenidos hasta este momento, hacían pensar que únicamente los catalizadores que presentaban el grupo hidroxilo libre en un disolvente no coordinante sufrían este peculiar comportamiento.

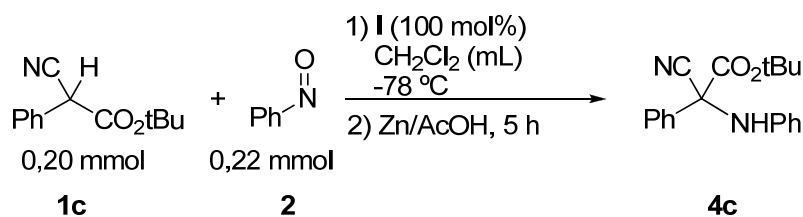
Existen ejemplos en la bibliografía en donde los alcaloides cinchona dan lugar a fenómenos de autoagregación.³¹ Barajando esta posibilidad, pensamos que quizás un hecho de esta clase fuera la causa de la inversión observada en la enantioselectividad al emplear 1 equivalente de quinina (**I**). Si esto era así, el catalizador de la reacción sería un agregado y por tanto, un catalizador diferente con propiedades distintas a las de la quinina, pudiendo promover la formación de cualquiera de los enantiómeros de **4c**, ya que el mecanismo de reacción sería otro.

Para evaluar esta contingencia se llevaron a cabo dos reacciones en las cuáles se añadían en ambas 1 eq. de quinina (**I**) respecto de **1c** (Tabla 2.4). La diferencia estribaba en la concentración de cada una, teniendo la primera un valor de 0,12 mmol/mL respecto de **I** y la segunda un valor de 0,012 mmol/mL, concentración igual a la empleada cuando en la reacción se obtenía un (-)-59 % de exceso enantiomérico.

³¹ Para referencias sobre fenómenos de autoagregación de alcaloides cinchona, ver: (a) Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1871. (b) Uccello-Barretta, G.; Di Bari, L.; Salvadori, P. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1054.

Los resultados obtenidos demuestran que la autoagregación de moléculas de quinina no es el origen de los hechos, ya que en ambas concentraciones se obtuvo el mismo enantiómero y similar valor, lo que parece indicar que la causa es la cantidad y no su concentración relativa.

Tabla 2.4. Variación del exceso enantiomérico de **4c** con la concentración de quinina (**I**) cuando se emplea 1 equivalente de la misma.

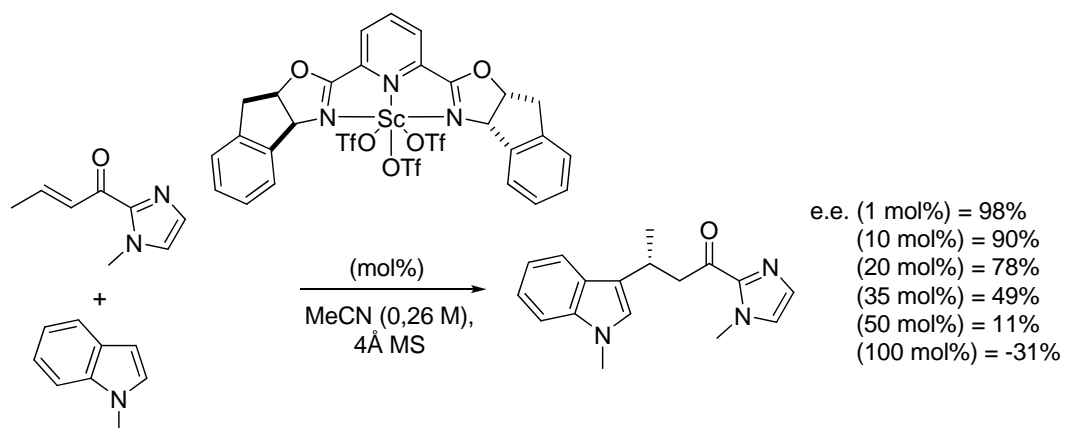


Entrada	CH_2Cl_2 (mL)	M respecto de I (mmol/mL)	e.e. ^a de 4c (%)
1	1,67	0,12	(-)-26
2	16,7	0,012	(-)-24

^a Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Buscando en la bibliografía algún fenómeno semejante en otro tipo de procesos, encontramos que Evans y col. también observaron una inversión en la inducción asimétrica al incrementar la carga de catalizador en la reacción de alquilación de Friedel-Crafts enantioselectiva de 2-acilimidazoles α,β -insaturados catalizada por complejos de bis(oxazolinil)piridina- $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (**Esquema 2.21**).³²

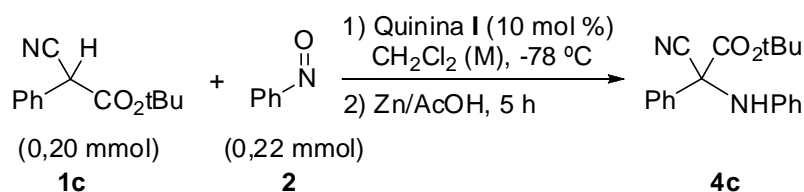
³² (a) Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942. (b) Fandrick, K. R.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *11*, 2249.



Esquema 2.21. Variación del exceso enantiomérico con la carga de catalizador observado por Evans y col.

Los autores proponen para explicar este resultado la formación de un complejo sustrato-producto-catalizador/1:1:1, más favorecido a menor carga de catalizador y más enantioselectivo que el correspondiente complejo sustrato-catalizador/1:1, favorecido a mayores cantidades de catalizador.

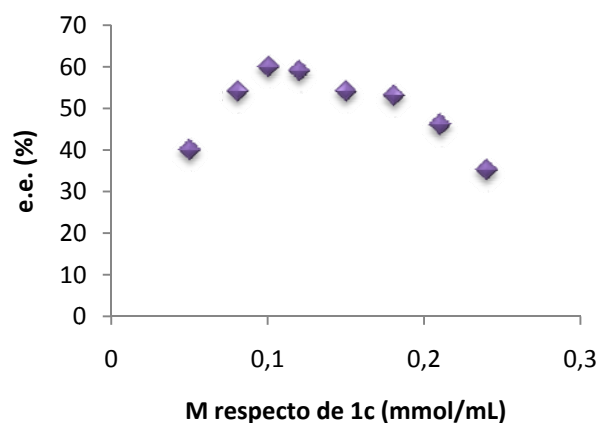
La particularidad de los resultados obtenidos hasta ahora invitaban a seguir estudiando otros parámetros de la reacción. Por esta razón, abordamos la influencia de la molaridad en la reacción, y en concreto el efecto de ésta en la enantioselectividad (**Tabla 2.5**) al aumentar progresivamente la cantidad de diclorometano.

Tabla 2.5. Influencia de la molaridad de la reacción sobre la enantioselectividad de la misma.

$V_{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ (mL)	0,83	0,95	1,11	1,33	1,67	2,00	2,5	4	20
$M_{\mathbf{1c}}$ (mmol/mL)	0,24	0,21	0,18	0,15	0,12	0,10	0,08	0,05	0,01
M_{Quinina} (mmol/mL)	0,024	0,021	0,018	0,015	0,012	0,010	0,008	0,005	0,001
e.e. ^a (%)	35	46	53	54	59	60	54	40	-

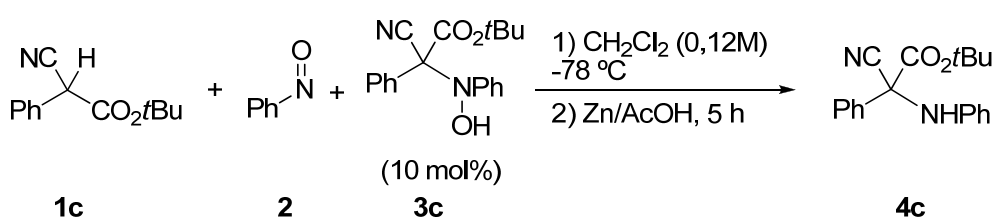
^a e.e. determinado por HPLC.

Los resultados se observan de forma más clara en la **Figura 2.5**, en donde se representa la variación del exceso enantiomérico con la concentración de **1c**, observándose una alteración significativa con máximo entre 0,10 y 0,12 M. Estos datos ponían de relieve la sensibilidad de las interacciones que intervenían en la reacción determinando la estereoselectividad del producto final.

**Figura 2.5.** Exceso enantiomérico (e.e.) vs Molaridad de la mezcla de reacción para la adición de **1c** y **2** en CH_2Cl_2 a -78°C y Quinina (**I**) como catalizador (10 mol%).

Intrigados con todas las observaciones encontradas, procedimos a descartar otro tipo de fenómenos en la reacción.

Por ejemplo, si tenemos en cuenta que el producto **3c** presenta un grupo hidroxilamina, el cual podría interactuar con el nucleófilo, el electrófilo e incluso con el catalizador a través del N o del OH, no deberíamos descartar un *fenómeno de autocatálisis*. En este sentido, el **Esquema 2.22** refleja el experimento llevado a cabo para confirmar o descartar esta posibilidad.



Esquema 2.22. Experimento llevado a cabo para confirmar o descartar la existencia de autocatálisis.

En las mismas condiciones que las mostradas en la **Tabla 2.1** (entrada 3) pero empleando como catalizador **3c**³³ (10 mol%), **4c** pudo aislarse con un 10 % de rendimiento, lo que coincide con la cantidad inicial de **3c** introducida en la reacción. Por tanto, podría descartarse un fenómeno de autocatálisis en la reacción de adición de cianoesteres sobre nitrosobenceno catalizada por quinina (**I**).

Por otro lado, se realizaron una serie de ensayos para determinar si algún proceso de *resolución cinética* o *autoinducción* estaba teniendo lugar en la reacción.³⁴

³³ El compuesto **3c** pudo aislarse empleando una gel de sílice especial (*latrobeads*). Sin embargo, fue imposible determinar el exceso enantiomérico del mismo por HPLC, debido a su inestabilidad en las columnas quirales empleadas (Chiralpack AD y AS, y Chiralcell OD).

³⁴ Como se comentó en la introducción, Blackmond y col. demostraron que un proceso de autoinducción estaba produciéndose en la reacción nitroso aldólica entre aldehídos y nitrosobenceno catalizada por *L*-prolina. Ver ref. 15.

Los resultados mostrados en la **Figura 2.6** se obtuvieron en las condiciones indicadas, apenas se observó variación del exceso enantiomérico de **4c** con el tiempo, lo que podría descartar ambas posibilidades.

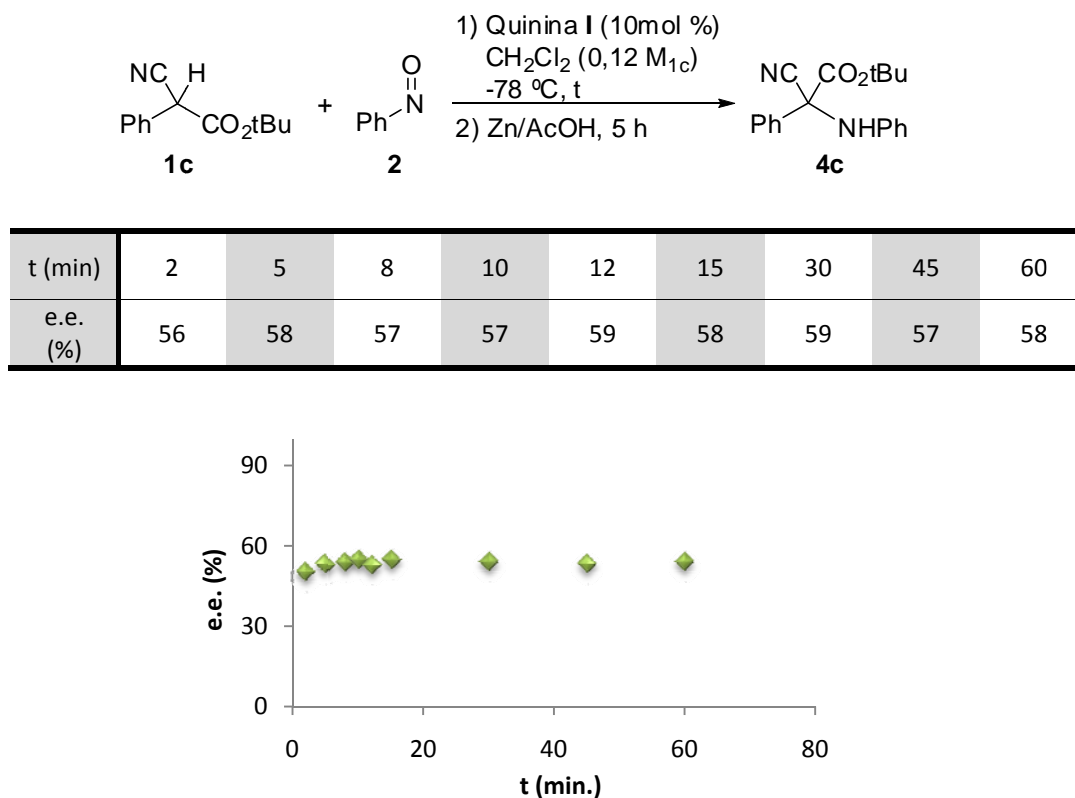


Figura 2.6. Variación del exceso enantiomérico (e.e.) frente al tiempo (t).

Si bien los efectos de coordinación entre el nitrosoderivado y el catalizador determinan la regioselectividad del proceso en casos anteriores, en nuestro caso sólo afectan a la reactividad y enantioselectividad. La realización de cálculos computacionales quizás ayude a comprender este peculiar comportamiento.

Una vez analizadas las peculiaridades de la reacción se estudió, por último, el alcance de la misma en las condiciones óptimas recogidas en la entrada 3 de la **Tabla 2.1**. Los resultados se recogen en la **Tabla 2.6**, obtenidos al adicionar varios α -aril- α -cianoacetatos **1c-h** a nitrosobenceno (**2**) en presencia de quinina **I** (10 mol%).

Los sustratos con sustituyentes en posiciones para- y meta- dieron lugar a los amino derivados con rendimientos buenos y enantioselectividades similares (entradas 2 y 3). Por el contrario y en las mismas condiciones de reacción, los nucleófilos orto-derivados no reaccionaron.

La naturaleza electrónica del anillo aromático influyó en la enantioselectividad del proceso, pero, aparentemente, no en la reactividad. Por ejemplo, el compuesto **1g**, que presenta un sustituyente atrayente de electrones (entrada 5), reaccionó con rendimientos y enantioselectividades parecidas a las del sustrato **1c**. Por el contrario, **1f**, con un sustituyente metoxilo, dio lugar a rendimientos parecidos pero excesos enantioméricos inferiores (entrada 4).

El 2-naftil derivado **1h** también reaccionó con nitrosobenceno para dar el producto **4h** con 73% de rendimiento y 52% de exceso enantiomérico en dos etapas (entrada 6).

Tabla 2.6. Alcance de la reacción de adición de varios *tert*-butil α -aril- α -cianoacetatos (**1d-h**) sobre nitrosobenceno.

$ \begin{array}{c} \text{NC} \\ \\ \text{Ar}-\text{C}-\text{CO}_2\text{tBu} \\ \\ \text{H} \end{array} + \text{Ph}-\text{N}=\text{O} \xrightarrow[2) \text{ Zn/AcOH, 5 h}]{1) \text{ Quinina I (10 mol\%), CH}_2\text{Cl}_2 (0.12 \text{ M}), -78^\circ\text{C}} \begin{array}{c} \text{NC} \quad \text{CO}_2\text{tBu} \\ \quad \\ \text{Ar}-\text{C} \\ \\ \text{NHPh} \end{array} $					
	1c-h	2		4c-h	
Entrada	Ar	Tiempo (h)	Conv. ^a (%)	Rdto. ^b (%)	ee ^c (%)
1	1c , C ₆ H ₅	5	4c , 80	76	59
2	1d , 4-Cl-C ₆ H ₄	5	4d , 97	85	59
3	1e , 3-Me-C ₆ H ₄	5	4e , 80	71	52
4	1f , 4-MeO-C ₆ H ₄	5	4f , 85	80	22
5	1g , 4-CN-C ₆ H ₄	3	4g , 85	78	49
6	1h , 2-naftil	4	4h , 79	73	52

^a Estimado por análisis de ¹H-NMR. ^b Rendimiento tras cromatografía en columna. ^c Determinado por análisis de HPLC.

La configuración absoluta del enantiómero mayoritario de la reacción, se determinó por difracción de Rayos X de una muestra ópticamente pura de **4c** (confirmado por HPLC), siendo ésta (*S*) (**Figura 2.7**). Al resto de productos se les asignó la misma configuración (*S*), ya que cabe esperar una evolución estereoquímica similar para todos los α -aril- α -cianoésteres.

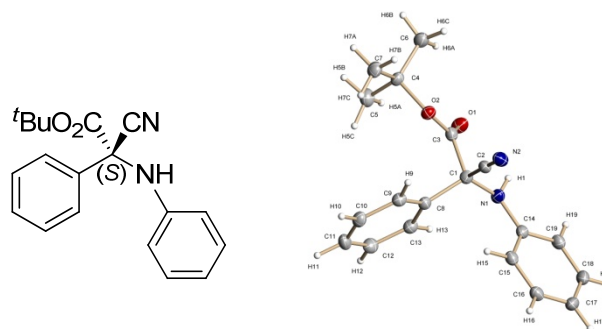
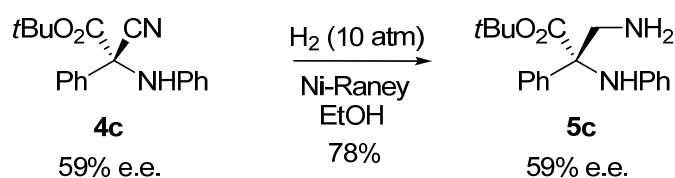


Figura 2.7. Estructura del compuesto **4c** obtenida por difracción de rayos X.

La utilidad sintética del método quedó patente con la transformación llevada a cabo sobre el compuesto **4c**, que permitió la obtención de la correspondiente 1,2-diamina ópticamente activa (**Esquema 2.23**). Las 1,2-diaminas son motivos estructurales notables, no sólo por su presencia en compuestos biológicamente activos (incluyendo productos naturales), sino también por su valía como auxiliares quirales y ligandos (ver introducción del presente capítulo).

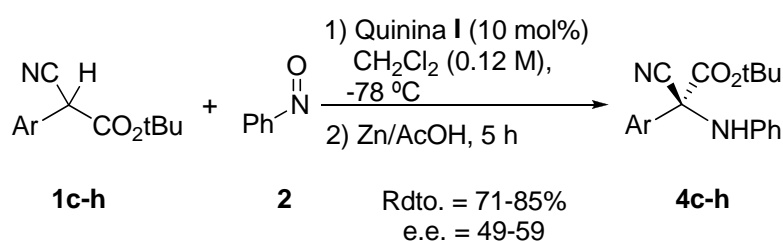
El compuesto **4c** se transformó en la 1,2-diamina **5c** por tratamiento con H₂/Ni-Raney en EtOH, con un rendimiento del 78 % y sin disminución de la pureza óptica.



Esquema 2.23. Obtención de la 1,2-diamina **5c** por reducción de **4c** con H₂/Ni-Raney.

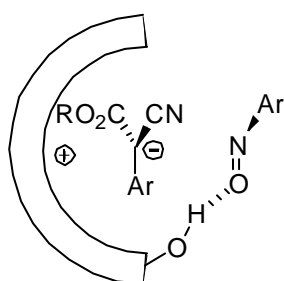
2.4. Conclusiones

Los resultados obtenidos en este capítulo permiten concluir que se ha desarrollado un método general y eficiente para la adición organocatalítica y asimétrica de diferentes α -aril- α -cianoésteres a nitrosobenceno que permite obtener estereocentros cuaternarios portadores de nitrógeno. El proceso, catalizado por el alcaloide natural quinina (I), ha mostrado ser totalmente regioselectivo *N*, obteniéndose las correspondientes (*S*)- α -arilaminas, tras reducción *in situ* de las hidroxilaminas precursoras, con buenos rendimientos y moderadas enantioselectividades.



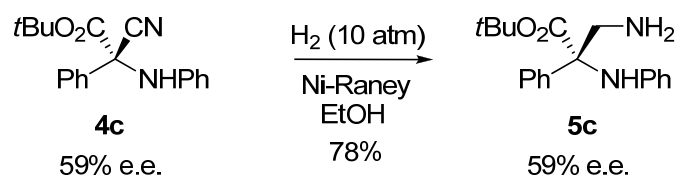
Esquema 2.24. Esquema resumen de los resultados obtenidos en el capítulo.

Ha quedado demostrado que los organocatalizadores portadores de un grupo hidroxilo en la posición C9 y con la configuración natural de los alcaloides cinchona (*R*), son los más eficientes en términos de rendimiento y enantioselectividad. Estas observaciones parecen revelar una doble activación del nucleófilo y el electrófilo al mismo tiempo por parte del catalizador. El nucleófilo sería activado por una interacción tipo iónica, y el electrófilo mediante enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el oxígeno del nitrosobenceno.



También se ha observado un efecto inusual en la enantioselectividad con la variación del disolvente y la carga de catalizador.

La utilidad sintética del método ha quedado acentuada con la obtención de la 1,2-diamina **5c** tras reducción con H₂/Ni-Raney. La transformación transcurre con buen rendimiento y sin pérdida de pureza óptica.



Esquema 2.25. Obtención de la 1,2-diamina **5c**.

2.5. Bibliografía

1. Para review sobre α -aminaciones y α -hidroxilaciones en versión catalítica, ver: (a) Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292, y las referencias citadas aquí; (b) a) Merino, P.; Tejero, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2995, y las referencias citadas aquí. Para review sobre la reacción nitroso aldólica, ver: c) Yamamoto, H.; Momiyama, N. *Chem. Commun.*, **2005**, 3514.

2. Baeyer, A. *Chem. Ber.*, **1874**, *7*, 1638.

3. Para reviews generales, ver: Osamu, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **1996**, *54*, 836. (a) Pfeiffer P.; Bottcher, H. *J. Prakt. Chem.*, **1937**, *148*, 126; (b) Schonberg A.; Azzam, R. C. *Chem. Abstr.*, **1939**, 1428.

4. Para review sobre reacciones nitroso-eno, ver: Adam W.; Krebs, O. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 4131.

5. Para reviews sobre reacciones nitroso Diels–Alder, ver: (a) Waldmann, H. *Synthesis*, **1994**, 535. (b) Streith J.; Defoin, A. *Synthesis*, **1994**, 1107. (c) Vogt, P. F.; Miller, M. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1317.

6. Para reviews generales sobre el grupo nitroso, ver: (a) Coombes, R. G. *Comprehensive Organic Chemistry, The Synthesis and Reactions of Organic Compounds, Nitro and Nitroso Compounds*, Pergamon Press Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt, 1979, Bd. 2, S. 305; (b) Patai, S. *The Chemistry of functional groups, Supplement F2: The chemistry of amino, nitroso, nitro and related group Part 1, 2*, John Wiley & Sons Ltd, Munchen, Germany, 1996; (c) Genet, J.-P., Greck C.; Lavergne, D. in *Modern Amination Methods*, ed. A. Ricci, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000, pp. 25–35; (d) Kirby, G.W.; *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, *6*, 1. (e) Zuman, P.; Shah, B., *Chem. Soc.*, **1994**, *94*, 1621.

7. Para publicaciones recientes sobre el tema, ver: a) Fletcher, D. A.; Gowenlock B. G.; Orrell, K. G.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2201. b) Fletcher, D. A.; Gowenlock, B. G.; Orrell, K. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 797. c) Gowenlock, B. G.; Maidment, M. J.; Orrell, K. G.; Sik, V.; Mele, G.; Vasapollo, G.; Hursthouse M. B.; Abdul Malik, K. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 2280. d) Gowenlock, B. G.; Maidment, M. J.; Orrell, K. G.; Prokes I.; Roberts, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 1904.

8. a) Poulsen, T. B.; Alemparte, C.; Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896. b) Saaby, S.; Bella, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120. c) Santoro, S.; Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Comm.* **2007**, *48*, 5155. d) Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301. e) Li, H.; Song, J.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8948.

9. Oppolzer, W.; Tamura, O. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 991.

10. Oppolzer, W.; Tamura, O.; Sundarababu, G.; Signer, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5900.

11. (a) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2986. (b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3579.

12. (a) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6038. (b) Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5360.

13. Para review, ver: Merino, P; Tejero, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2995. a) Zhong, G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4247. b) Brown, S. P.; Brochu, M. P.; Sinz, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 10808. c) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino K.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8293. d) Bøgevig, A.; Sundén, H. Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1109; e) Momiyama, N.; Torii, H.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5374. f) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1112. g) Córdova,

A.; Sundén, H.; Bøgevig, A.; Johansson, M. Himo, F. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 3673. h) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Hibino, K.; Shoji, M. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5966. i) Wang, W.; Wang, J.; Li, H.; Liao, L. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7235. j) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, T.; Mitsuru, S.; Hashizume, D.; Koshino, H. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1435.

14. Cheong, P. H.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 13912.

15. Mathew, S. P.; Iwamura H.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3317.

16. Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 1080.

17. Guo, H.-M.; Cheng, L.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Chem. Commun.* **2006**, 429.

18. Kano, T.; Ueda, M.; Takai, J.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6046.

19. Palomo, C.; Vera, S.; Velilla, I.; Mielgo, A; Gómez-Bengoa, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8054.

20. Zhu, D.; Lu, M.; Chua, P. J.; Tan, B.; Wang, F.; Yang, X.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5629.

21. Otros grupos esteres, como el etilo y el *i*-propilo, dieron lugar a conversiones y enantioselectividades parecidas a las obtenidas con metilo y *t*-butilo, respectivamente.

22. Prelog, V.; Wilhelm, M. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1634.

23. Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4543.

24. (DHQ)₂PHAL y (DHQ)₂AQN también mostraron conversiones y enantioselectividades bajas.

25. Wang, B.; Wu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768.

26. Como se vio en la introducción, este catalizador ha sido utilizado con éxito en procesos de catálisis nucleófila.

27. Primera publicación con el catalizador que presenta un grupo hidroxilo en la posición C6': Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906. Para otras referencias con este catalizador, ver las citadas en este trabajo: Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928.

28. Para review, ver: Connon, S. J. *Chem. Commun.*, **2008**, 2499.

29. (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417. (b) Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H.; Svendsen, J. S.; Marko, I.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069. (c) Aune, M.; Googoll, A.; Matsson, O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1356. (d) Caner, H.; Biedermann, P. U.; Agranat, I. *Chirality* **2003**, *15*, 637 y referencias aquí citadas.

30. (a) Okamura, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 193. (b) Ishikawa, T.; Oku, Y.; Tanaka, T.; Kumamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3777. (c) Kamura, H.; Shimizu, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4147.

31. Para referencias sobre fenómenos de autoagregación de alcaloides cinchona, ver: (a) Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1871. (b) Uccello-Barretta, G.; Di Bari, L.; Salvadori, P. *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1054.

32. (a) Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8942. (b) Fandrick, K. R.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2006**, *11*, 2249.

33. El compuesto **3c** pudo aislarse empleando una gel de sílice especial (*Iatrobeads*). Sin embargo, fue imposible determinar el exceso enantiomérico del mismo por HPLC, debido a su inestabilidad en las columnas quirales empleadas (Chiralpack AD y AS, y Chiralcell OD).

34. Como se comentó en la introducción, Blackmond y col. demostraron que un proceso de autoinducción estaba produciéndose en la reacción nitroso aldólica entre aldehídos y nitrosobenceno catalizada por *L*-prolina. Ver ref. 15.

PARTE II

Capítulo 3

ADICIÓN DE MICHAEL DE CIANOSULFONAS α -SUSTITUIDAS

3.1. Introducción y objetivos

El grupo sulfona es una de las funciones más recurridas por los químicos orgánicos sintéticos a la hora de abordar la síntesis de compuestos naturales, ya que satisface los requisitos que una síntesis de este tipo implica. Entre otros, se encuentran su *disponibilidad*, pues se han desarrollado multitud de métodos para su obtención a partir de sulfuros u otros precursores;¹ su *elevada reactividad*, que permite la formación de nuevos enlaces C–C y C–X, así como su *posible eliminación* en una determinada etapa de la síntesis, puesto que existen una amplia variedad de métodos quimioselectivos para su eliminación.²

En este contexto y sin duda alguna, la formación de enlaces C–C es uno de los procesos más importantes en síntesis orgánica. Con este objetivo, el empleo de α -sulfonil carbaniones ha sido extensamente utilizado en síntesis de productos naturales, dada su capacidad para estabilizar cargas negativas en posición α .³ Algunos ejemplos de procesos que implican la formación de enlaces C–C mediante estos aniones, así como algunas transformaciones posteriores que permiten la obtención de otro tipo de motivos estructurales, se recogen en el **Esquema 3.1**.

¹ (a) S. Patai, Z. Rappoport, C. JM. Stirling (Eds) *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfones* (New York; London; Chichester: Wiley, 1988). (b) T. Durst, in *Comprehensive Organic Chemistry Vol. 3* (Eds D Barton, WD Ollis) (Oxford: Pergamon Press, 1979).

² (a) L. I. Belen'kii, in *Khimiya Organicheskikh Soedinenii Sery. Obshchie Voprosy* (The Chemistry of Organic Compounds of Sulfur. General Problems) (Ed. L I Belen'kii) (Moscow: Khimiya, 1988) p. 191. (b) Kagan, H. B.; Sasaki, M.; Collin, J. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1725. (c) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29. (d) Pontikis, R.; Wolf, J.; Monneret, C.; Florent, J-C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3523. (e) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5080.

³ (a) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290. (b) Tsuboi, K.; Ichikawa, Y.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5123. (c) Marcantoni, E.; Cingolani, S.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3624. (d) Carretero, J. C.; Arrayás, R. G. *Synlett* **1999**, 49. (e) Lee, E.; Song, H. Y.; Kang, J.W.; Kim, D. S.; Jung, C. K.; Joo, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384. (f) Zhang, Q.; Lu, Z.; Richard, C.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 36.

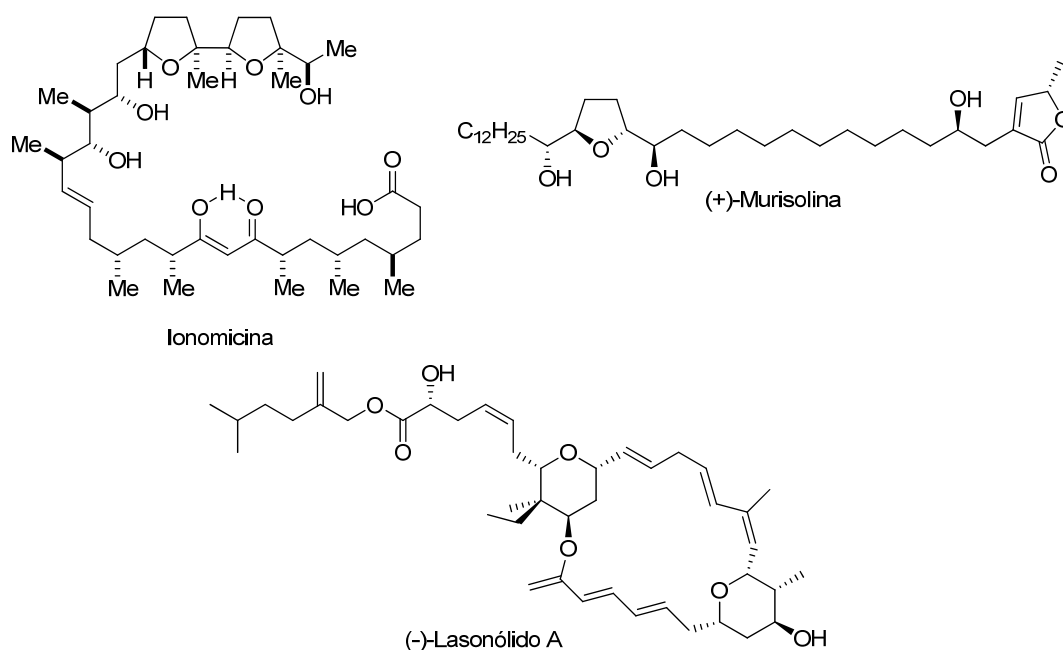


Figura 3.1. Algunos ejemplos de productos naturales obtenidos por el empleo de α -sulfonil carbaniones en alguna de sus etapas.

En los últimos tiempos, el grupo sulfona está adquiriendo un punto de vista diferente al de “herramienta sintética”. Este nuevo enfoque viene del campo de la *química médica*, que considera al grupo sulfona como un análogo del grupo carbonilo en el estado de transición.⁴ Por otro lado, según el *Índice Mundial de Drogas*, existen más de 40 fármacos⁵ contra diferentes enfermedades cuya estructura presenta el grupo sulfona, como el mostrado en la **Figura 3.2**, empleado en el tratamiento del Alzheimer como inhibidor de la γ -secretasa.⁶ Para más ende, sulfonas con quiralidad en la posición

⁴ Ver, por ejemplo: Lovejoy, B.; Welch, A. R.; Carr, S.; Luong, C.; Broka, C.; Hendricks, R. T.; Campbell, J. A.; Walker, K. A. M.; Martin, R.; Van Wart, H.; Browner, M. F. *Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 217.

⁵ En este número no se incluyen la sulfonamidas.

⁶ Scott, J. P.; Lieberman, D. R.; Beureux, O. M.; Brands, K. M. J.; Davies, A. J.; Gibson, A. W.; Hammond, D. C.; Chris J. McWilliams, C. J.; Stewart, G. W.; Wilson, R. D.; Dolling, U-H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4149 y las referencias citadas aquí.

α presentan actividad biológica contra enfermedades como el glaucoma (dorzolamida, **Figura 3.2**)⁷.

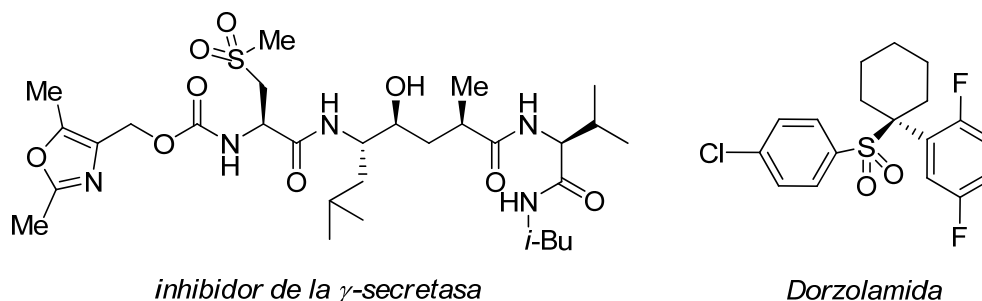


Figura 3.2. α -sulfonil derivados quirales inhibidores de la γ -secretasa.

Por estas razones, la demanda de métodos eficaces y enantioselectivos, que permitan la obtención de productos α -sulfonílicos con actividad óptica, está aumentando.

Por tanto, decidimos plantearnos como objetivos la posibilidad de desarrollar un método organocatalítico y asimétrico para la síntesis de sulfonas con quiralidad en α y, al mismo tiempo, altamente funcionalizadas.

En este punto, valoramos dos aspectos:

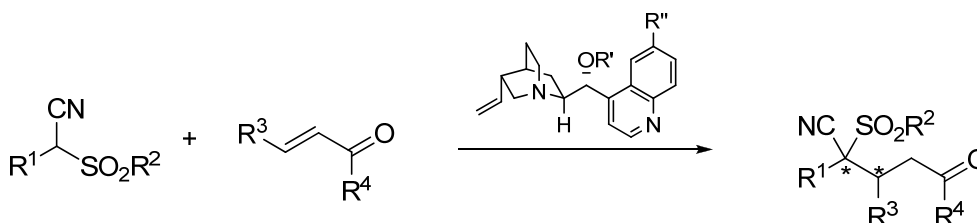
- La posibilidad de que nuestro método permitiese la formación de enlaces C–C, de indudable relevancia para la síntesis orgánica. En este sentido, la reacción de Michael ha demostrado ser una de las estrategias más versátiles para la formación de los susodichos enlaces. Además, esta reacción ha sido estudiada considerablemente en el campo de la organocatálisis.⁸

⁷ Para reviews, ver: (a) Balfour, J. A.; Wilde, M. I. *Drugs Aging* **1997**, *10*, 384. (b) Sugrue, M. F.; Harris, A.; Adamsons, I. *Drugs Today* **1997**, *33*, 283.

⁸ Para reviews sobre la reacción de Michael en versión organocatalítica, ver: (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, *14*, 2065.

- Por otro lado, las tert-alquil sulfonas quirales han sido incluídas recientemente dentro del abanico de sulfonas con propiedades farmacológicas,⁹ y, según nuestra información, no existe ningún precedente para la síntesis de éstas.

Considerando los antecedentes existentes en la literatura sobre la reacción de Michael en organocatálisis⁸ y nuestro objetivo de sintetizar tert-alquil sulfonas, decidimos emplear α -cianosulfonas- α -sustituidas en analogía con los α -cianoesteres- α -sustituidos utilizados en algunos de estos precedentes.¹⁰ Así mismo, y dada la elevada acidez que el grupo sulfona y el grupo nitrilo conferirán al C α , los alcaloides cinchona parecen candidatos adecuados para actuar como catalizadores en la reacción (entre las otras ventajas que estos catalizadores poseen, comentadas en el Capítulo 1, Parte II,). Por otra parte, de entre todos los posibles aceptores de Michael, elegimos las cetonas α,β -insaturadas debido a la enorme versatilidad intrínseca al grupo carbonilo (**Esquema 3.2**).



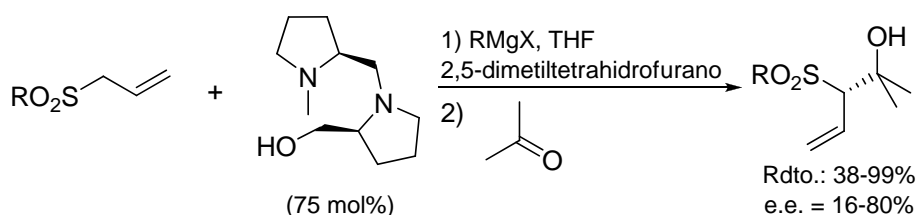
Esquema 3.2. Esquema general del método a estudiar para la síntesis de tert-alquilsulfonas quirales.

⁹ Para algunos ejemplos recientes, ver: (a) Churcher, I.; Harrison, T.; Kerrad, S.; Oakley, P. J.; Shaw, D. E.; Teall, M. R.; Williams, S. PCT Int. Appl. WO 2004031137 (2004). (b) Aranapakam, V.; Grosu, G. T.; Davis, J. M.; Hu, B.; Ellingboe, J.; Baker, J. L.; Skotnicki, J. S.; Zask, A.; DiJoseph, J.F.; Sung, A.; Sharr, M. A.; Killar, L. M.; Walter, T.; Jin, G.; Cowling, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2361. (c) Berry, A.; Cirillo, P. F.; Hickey, E. R.; Riether, D.; Thomson, D.S.; Ermann, M.; Jenkins, J. E.; Mushi, I.; Taylor, M.; Chowdhury, C.; Palmer, C. F.; Blumire, N. PCT Int. Appl. WO 2008014199 (2008). (d) Fernández, M.; Caballero, J. *Bioorg. & Med. Chem.* **2007**, *15*, 6298. (e) Miyazaki, H. PCT Int. Appl. WO 2007060839 (2007).

¹⁰ (a) Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301. (b) Liu T-Y.; Li R.; Chai Q.; Long J.; Li B-J.; Wu Y.; Ding L-S.; Chen Y-C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319.

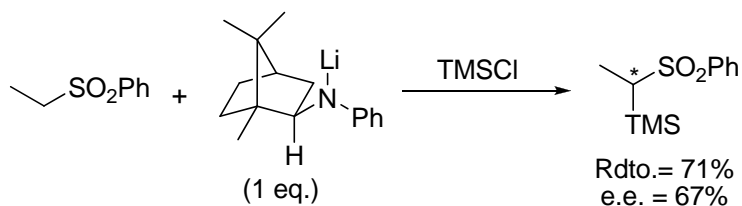
3.2. Antecedentes

El primer trabajo data de 1984, siendo el grupo de Akiyama y col. quienes desarrollaron la primera versión catalítica de adición de aniones α -sulfónicos.¹¹ Para ello adicionaron carbaniones derivados de diferentes alilsulfonas, generados a partir de reactivos de Grignard, sobre acetona utilizando un aminoalcohol quiral como catalizador. Los correspondientes β -hidroxiderivados se obtuvieron con rendimientos y enantioselectividades entre moderadas y buenas (**Esquema 3.3**), aunque la carga de catalizador era bastante elevada (75 mol%).



Esquema 3.3. Adición de aniones de alilsulfonas sobre acetona en presencia de una diamina quiral.

Años después, Simpkins y col., emplearon aminas quirales de litio derivadas del camfor para la desprotonación enantioselectiva de la etilsulfona, obteniendo buenos rendimientos y moderadas enantioselectividades (**Esquema X**).¹²



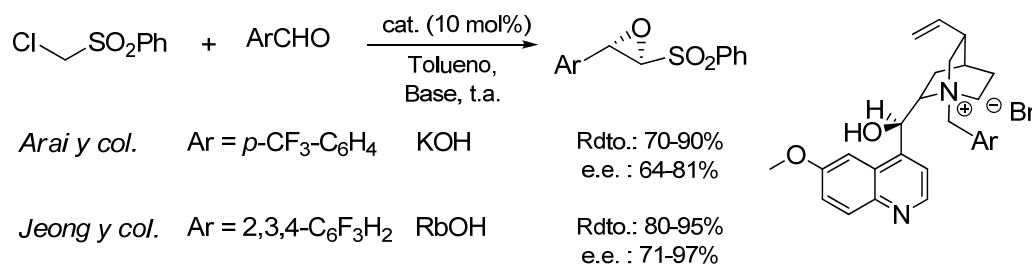
Esquema 3.4. Obtención de una sulfona quiral mediante el empleo de aminas de litio quirales.

¹¹ Akiyama, T.; Shimizu, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 611.

¹² Simpkins, N. S., *Chem. Ind.* **1988**, 387.

Ya en el año 2000, Arai y col. desarrollaron una versión organocatalítica de la reacción de Darzens para la síntesis de α,β -epoxisulfonas.¹³ La reacción consistía en la adición de α -clorosulfonas sobre aldehídos en presencia de bases inorgánicas y sales de amonio cuaternarias como agentes de transferencia de fase (**Esquema 3.5**).^{13a} Se obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividades, aunque en un trabajo posterior de los mismos autores, al emplear cetonas, los rendimientos y enantioselectividades fueron insatisfactorios.^{13b}

Según avanzaba el desarrollo de la organocatálisis, los catalizadores empleados mejoraban, así que Jeong y col. volvieron a estudiar la misma reacción pero con ligeras modificaciones en el alcaloide cinchona (**Esquema 3.5**), obteniendo ligeras mejoras en los rendimientos (>80%) y enantioselectividades (e.e. > 70%).¹⁴



Esquema 3.5. Obtención de α,β -epoxisulfonas por reacciones de transferencia de fase.

Recientemente, el grupo de Peters publicó dos trabajos para la obtención, respectivamente, de β -sultonas y β -sultamas enantioméricamente enriquecidas, que son precursores directos de, por ejemplo, β -hidroxisulfonatos, β -hidroxisulfonamidas, β -hidroxisulfonas o β -aminosulfonamidas.¹⁵ En ambos trabajos, la reacción se asemeja a las reacciones de adición de cetonas sobre aldehídos muy activados catalizada por nucleófilos quirales, que dan lugar a β -lactamas. En este caso, los autores emplearon

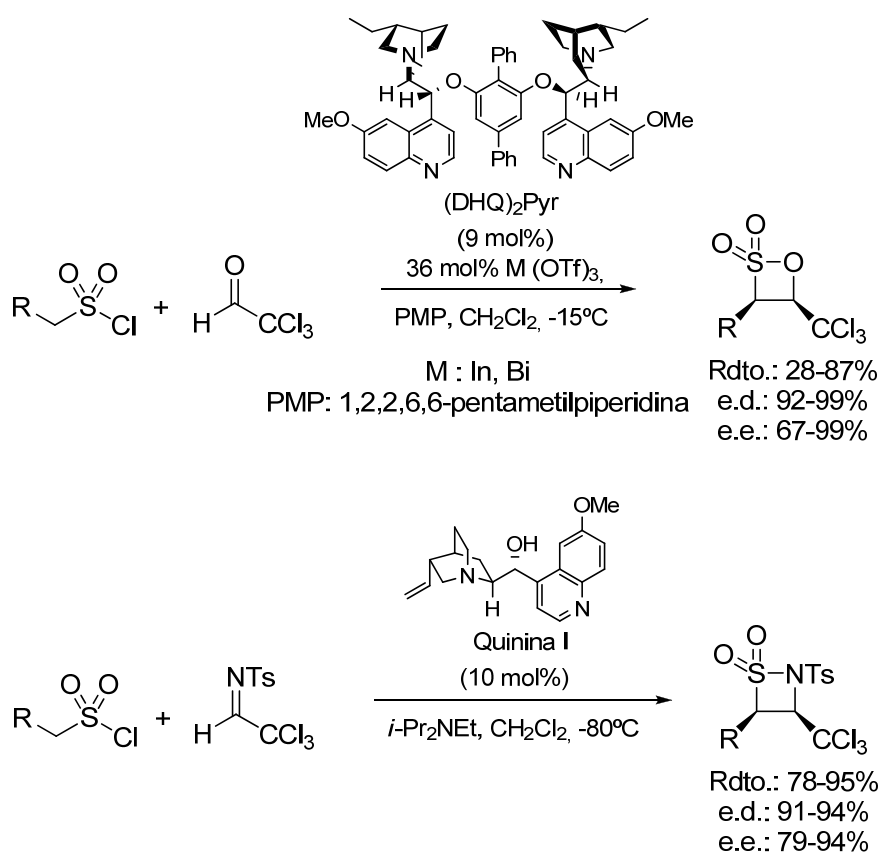
¹³ (a) Arai, S.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8299. (b) Arai, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1407.

¹⁴ Ku, J.-M.; Yoo, M.-S.; Park, H.; Jew, S.; Jeong, B.-S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8099.

¹⁵ (a) Koch, F. M.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2685. (b) Zajac, M.; Peters, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2007.

cloruros de sulfonilo como nucleófilos y similares electrófilos. En el **Esquema 3.6** se recogen de forma breve los resultados obtenidos.

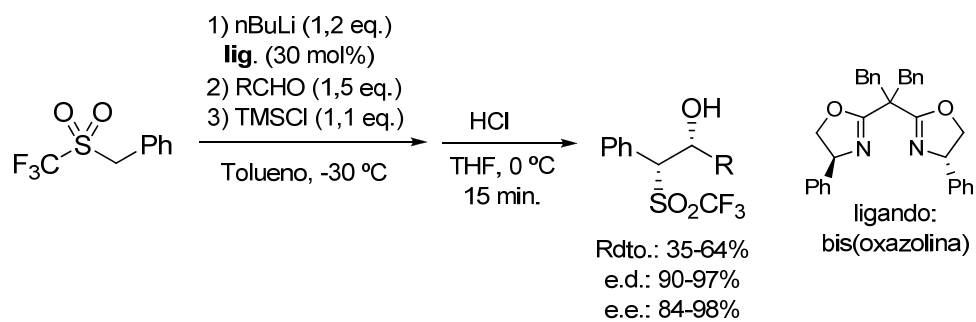
Aunque en el primero de los trabajos también se emplean ácidos de Lewis, además de los alcaloides cinchona, para conseguir buenos rendimientos y enantioselectividades, ambos trabajos se fundamentan en mecanismos propios de catálisis nucleófila para inducir quiralidad en el proceso.



Esquema 3.6. Síntesis enantioselectiva de β -sultonas y β -sultamas por catálisis nucleófila de alcaloides cinchona.

Poco después, Toru y col. desarrollaron la adición de α -sulfonil carbaniones sobre aldehídos con bis(oxazolin) quirales, obteniendo α -hidroxisulfonas con rendimientos entre moderados y buenos, así como diastereo- y enantioselectividades

excelentes. Si tenemos en cuenta que, como se muestra en el **Esquema 3.7**, se empleaban 1,2 equivalentes de BuLi y 30 mol% de ligando quiral, los excesos enantioméricos alcanzados resultaban cuanto menos, sorprendentes, ya que el carbanión sulfonílico podría atacar al electrófilo en ausencia del ligando quiral.



Esquema 3.7. Síntesis de α -hidroxisulfonil derivados ópticamente activos mediante catálisis asimétrica.

3.3. Resultados

Comenzaremos este apartado analizando el papel del catalizador en una reacción modelo, siguiendo con el estudio de otros parámetros como la influencia del resto unido al grupo sulfona, así como el disolvente y la temperatura. A continuación, y una vez determinadas las condiciones óptimas para el proceso, estudiaremos el alcance y límite del mismo, para terminar con algunas transformaciones sintéticas.

Así pues, Iniciamos nuestro estudio valorando la eficacia de diferentes alcaloides cinchona (**Figura 3.3**) para catalizar la reacción de adición de Michael del α -fenil- α -tosilacetonitrilo **6a** sobre la metilvinilcetona (MVK) **7a**.¹⁶

¹⁶ Todas las cianosulfonas **1** se sintetizaron siguiendo el método general descrito por Katritzky en: (a) Katritzky, A. R.; He, H.-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210. (b) Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Vakulenko, A. V.; Tau, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *65*, 9191. Para ver los detalles de cada compuesto, ir a Capítulo 6, Parte Experimental.

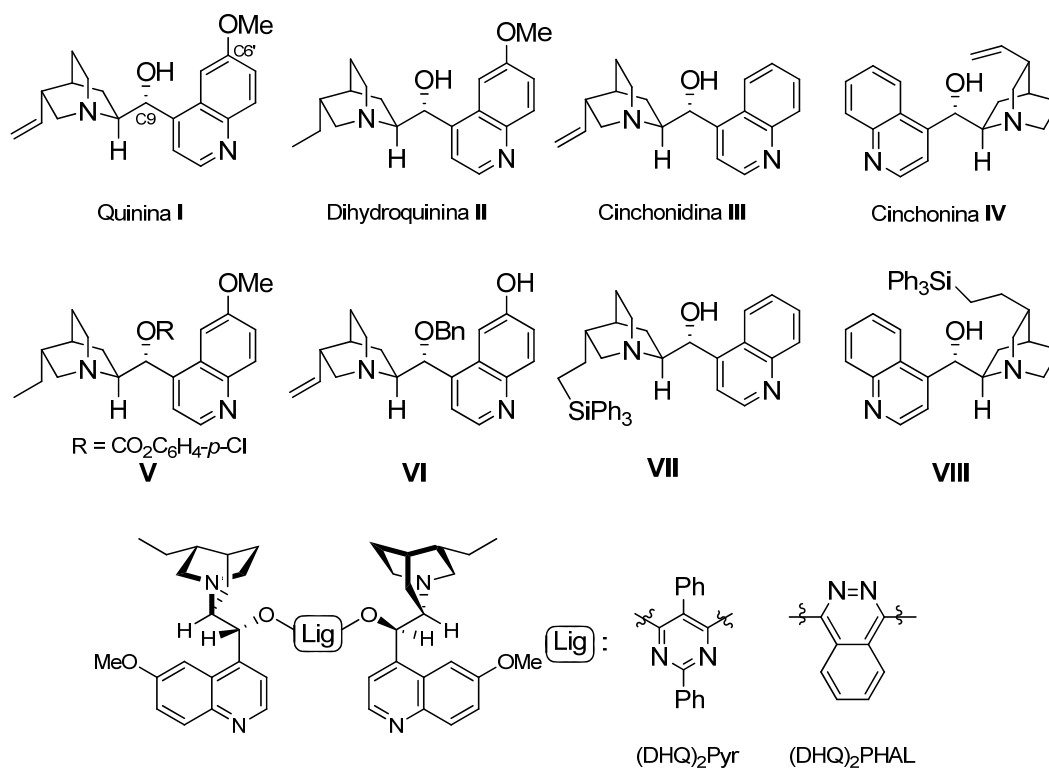
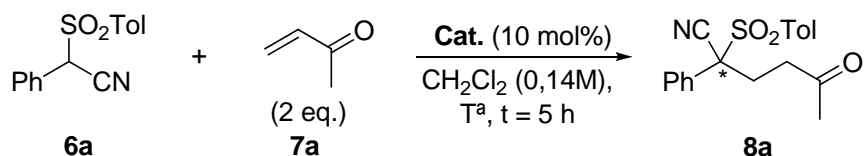


Figura 3.3. Alcaloides cinchona empleados durante la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción.

Los resultados obtenidos en la reacción de adición de **6a** sobre **7a** en diclorometano y en el tiempo indicado se recogen en la **Tabla 3.1**.

Tabla 3.1. Adición de Michael asimétrica de la cianosulfona **6a** sobre MVK **7a** catalizada por alcaloides cinchona.

Entrada	Catalizador	Temp. (°C)	Conv. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	I	t.a.	100	(+)-6
2	I	-20	100	(+)-32
3	II	-20	100	(+)-36
4	III	-20	<70	(+)-40
5	IV	-20	50	(-)-40
6	V	-20	<5	0
7	(DHQ) ₂ Pyr	-20	<50	(+)-4
8	(DHQ) ₂ PHAL	-20	<50	(+)-10
9	VI	-20	<50	(-)-2
10	VIII	-20	91	(-)-46

^a Estimado por ¹H-RMN del bruto de reacción. ^b Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

La reacción de adición de la cianosulfona **6a** sobre la MVK **7a** en presencia de 10 mol % de quinina (**I**) y a temperatura ambiente dio lugar al producto deseado **8a** con una conversión total pero con un exceso enantiomérico muy bajo (entrada 1). Al bajar la temperatura hasta -20 °C, la enantioselectividad aumentó sin verse afectada la reactividad (entrada 2).

Seguidamente procedimos a determinar qué aspectos del catalizador resultaban claves en términos de reactividad y, especialmente, de estereoselectividad.

Así, la dihidroquinina (**II**), en donde el resto vinílico unido al anillo de quinuclidina ha sido hidrogenado, catalizó la reacción aumentando el exceso enantiomérico hasta el 36 % (entrada 3).

Con la cinchonidina (**III**), semejante a la quinina excepto por la ausencia del grupo MeO en C6', el producto **8a** se obtuvo con una conversión menor pero con un exceso enantiomérico superior (compárense las entradas 2 y 4). Su cuasi-enantiómero, la cinchonina (**IV**), dio lugar al mismo valor de la rotación óptica aunque de signo contrario, como cabía esperar (entrada 5).

Los resultados obtenidos hasta aquí parecían indicar que la ausencia del grupo MeO en C6', así como el aumento del volumen estérico en el anillo de quinuclidina, eran aspectos importantes en la estructura del catalizador para la obtención de los excesos enantioméricos más altos.

A continuación analizamos el papel del grupo hidroxilo en C9, y para ello, utilizamos el catalizador **V**, que presenta el grupo OH protegido. Así, y en las mismas condiciones de reacción, **8a** se obtuvo de forma racémica con muy baja conversión (entrada 6). Este hecho fue corroborado cuando se llevó a cabo la reacción con catalizadores diméricos (entradas 7 y 8), lo que pone de manifiesto la importancia del OH en la reacción.

Los resultados obtenidos podrían indicar que en la reacción está teniendo lugar una catálisis por doble activación, en donde el grupo hidroxilo del catalizador está actuando como donador de enlace de hidrógeno al electrófilo.¹⁷ Además, el experimento llevado a cabo con el catalizador **VI** (entrada 9), sirvió para determinar la

¹⁷ Este efecto se ha observado en otros ejemplos descritos en la literatura: (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417. Ver también: López-Cantarero, J.; Cid, M. B.; Poulsen, T. B.; Bella, M.; García Ruano, J. L.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7062. y las referencias citadas aquí.

relevancia de la posición del grupo hidroxilo, ya que cuando éste se encontraba en la posición C6', la enantioselectividad descendió drásticamente (entrada 9).¹⁸

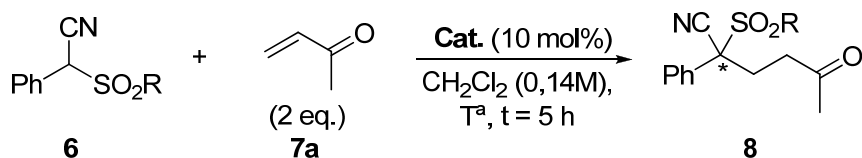
Por último, y teniendo en cuenta todos los datos obtenidos durante el estudio de las claves estructurales del catalizador, decidimos preparar el derivado de la cinchonina **VIII**, que presenta un grupo voluminoso en el anillo de quinuclidina, el carbono en C6' libre y el grupo hidroxilo en C9.¹⁹ De esta forma, cuando la reacción se llevó a cabo con este catalizador, el exceso enantiomérico de **8a** fue el más elevado de todos los alcanzados hasta este momento (entrada 10).

A continuación, prosiguiendo con el objetivo de establecer las condiciones óptimas de la reacción, se estudió la influencia en el proceso del resto unido al grupo sulfona.

En la **Tabla 3.2** se recogen tanto las conversiones como los excesos enantioméricos obtenidos al emplear sustituyentes alifáticos (**6b** y **6c**), aromáticos con diferente tamaño y naturaleza electrónica (**6d**, **6e**, **6f** y **6g**), así como heteroaromáticos con átomos coordinantes en su estructura (**6h**).

¹⁸ Este catalizador permitió alcanzar enantioselectividades muy elevadas en la misma reacción al emplear como nucleófilos β -cetoésteres: (a) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947.

¹⁹ El catalizador **VIII** se ha empleado previamente en: (a) Bell, M.; Frisch, K.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5407. Se preparó a partir de la cinchonina (ver Capítulo 4, Parte Experimental) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la preparación del derivado correspondiente de la cinchonidina en: (b) Lindholm, A.; Mäki-Arvela, P.; Toukoniitty, E.; Pakkanen, T. A.; Hirvi, J. T.; Salmi, T.; Murzin, D. Y.; Sjöholm, R.; Leino, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2605. (c) Busygin, I.; Toukoniitty, E.; Sillanpää, R.; Murzin, D. Y.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2811.

Tabla 3.2. Resultados obtenidos durante la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción.

Entrada	R	Cat.	Disolv.	Temp. (°C)	Producto	Conv. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	6b , Me	III	CH ₂ Cl ₂	-20	8b	70	(+)-40
2	6c , CH ₂ Tol	III	CH ₂ Cl ₂	-20	8c	100	(+)-11
3	6d , Mesitil	III	CH ₂ Cl ₂	t.a.	8d	<20 ^c	(+)-28
4	6e , <i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	III	CH ₂ Cl ₂	-20	8e	57	(+)-46
5	6f , <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	III	CH ₂ Cl ₂	-20	8f	100	(+)-38
6	6g , <i>o</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	III	CH ₂ Cl ₂	-20	8g	60	(+)-42
7	6h , 2-Piridil	III	CH ₂ Cl ₂	-20	8h	66	(+)-40
8	6f , <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	III	Tolueno	-20	8f	100	(+)-46
9	6f , <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	III	Tolueno	-40	8f	>80	(+)-46
10	6f , <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	VIII	Tolueno	-40	8f	100	(-)-70
11	6f , <i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	VII	Tolueno	-40	8f-ent	100	(+)-36

^a Estimado por ¹H-RMN del bruto de reacción. ^b Exceso enantiomérico determinado por HPLC. ^c t = 24 horas.

Los resultados con sustituyentes alifáticos (**6b** y **6c**) dieron lugar a resultados dispares. Por ejemplo, la conversión fue total con el resto CH₂Tol pero fue inferior con el Me, y la enantioselectividad aumentó con el segundo pero disminuyó con el primero (entradas 1 y 2).

El resto mesitilo (**6d**), de mayor volumen estérico, provocó una menor reactividad, por lo que la reacción tuvo que llevarse a cabo a t.a., dando lugar a una menor reactividad respecto a la obtenida con **6a** a -20 °C.

Con otros sustituyentes, tanto aromáticos (**6e-g**) como heteroaromáticos (**6h**), la enantioselectividad apenas varió, al contrario que la conversión, que lo hizo considerablemente (compárense las entradas 3-7). Así, el exceso enantiomérico más elevado se obtuvo con el sustituyente que presenta un grupo *p*-MeO en el anillo de benceno (**6e**) (e.e. = 46 %, entrada 4). En cuanto a la conversión, el valor más elevado se obtuvo con la cianosulfona **6f**, con un resto *p*-CF₃ en su estructura, siendo ésta total. El aumento del impedimento estérico en torno al centro de reacción, al situar el sustituyente del anillo en posición *orto*- (**6g**), supuso un descenso considerable de la conversión y un ligero incremento del exceso enantiomérico.

Teniendo en cuenta que la enantioselectividad fue bastante similar para los diferentes sustituyentes, así como que el 20-25 % de los fármacos cabeza de serie en la industria farmacéutica presentan al menos un átomo de flúor,²⁰ elegimos a la cianosulfona **6f** como sustrato modelo para estudiar al alcance y limitación del proceso.²¹

Una vez determinado el sustituyente adecuado, llevamos a cabo algunas modificaciones pequeñas hasta alcanzar las condiciones óptimas de reacción (**Tabla 3.2**).

Cuando empleamos tolueno en lugar de diclorometano, el exceso enantiomérico aumentó ligeramente (e.e. = 46%, véase entrada 8). Este resultado estaría en consonancia con la idea de que fuera un par iónico íntimo el que estuviera determinando la enantioselectividad del proceso, ya que en un disolvente apolar esta interacción sería mayor.²²

²⁰ Chukwuemeka, I.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303.

²¹ Algunas tert-alquilsulfonas biológicamente activas portadoras de un átomo de flúor: (a) Berry, A.; Cirillo, P. F.; Hickey, E. R.; Riether, D.; Thomson, D. S.; Ermann, M.; Jenkins, J. E.; Mushi, I.; Taylor, M.; Chowdhury, C.; Palmer, C. F.; Blumire, N. PCT Int. Appl. WO 2008014199, 2008. (b) Hendrix, M.; Baumann, K.; Grosser, R.; Koenig, G.; Duesterhus, V.; Krueger, J. PCT Int. Appl. WO 2003059335, 2003. (c) Finlay, M. R. V.; Morris, J.; Pike, K. G. PCT Int. Appl. WO 2008023159, 2008.

²² El empleo de disolventes coordinantes como el THF y la acetona, dieron lugar a la obtención de las cetonas correspondientes de forma racémica. Por otra parte, otros disolventes como el

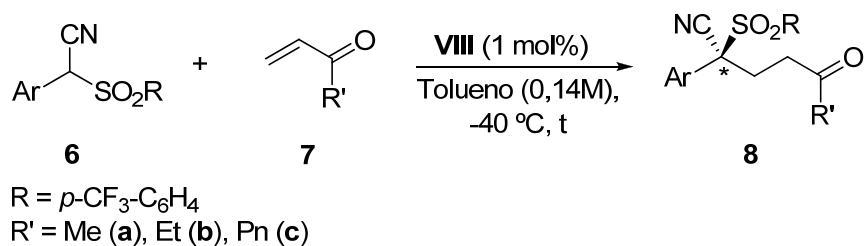
El descenso de la temperatura de reacción hasta -40 °C, apenas modificó la selectividad aunque sí disminuyó la conversión (compárense las entradas 8 y 9).

Como ocurriera con el sustrato **6a**, el mejor resultado se alcanzó con el catalizador **VIII** en tolueno y a -40 °C, obteniéndose una conversión total y una pureza óptica del 70 % (entrada 10). Sin embargo, el cuasi-enantiómero **VII** no proporcionó los resultados esperados, ya que se obtuvo al enantiómero de **8f** con una pureza óptica notablemente inferior (entrada 11).

Vale la pena destacar, que en estas mismas condiciones (**Tabla 3.2**, entrada 10), pero disminuyendo la carga de catalizador hasta 1 mol%, es posible alcanzar valores similares de conversión y enantioselectividad (**Tabla 3.3**, entrada 1). En estas últimas condiciones, procedimos a valorar el alcance del método empleando diferentes sustituyentes tanto en la cianosulfona como en la cetona α,β -insaturada (**Tabla 3.3**).

xileno, el CHCl_3 o mezclas Tolueno/ CH_2Cl_2 , Tolueno/ CHCl_3 , dieron lugar a excesos enantioméricos inferiores.

Tabla 3.3. Reacción de adición 1,4 sobre diferentes cetonas α,β -insaturadas (**7a-c**) empleando varias cianosulfonas (**6i-l**) y el catalizador **VIII**.



Entrada	Ar	7	t (h)	Producto	Rdto. ^a (%)	e.e. ^b (%)
1	Ph, 6e	7a	3	8e	97	(-)-70
2	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ , 6i	7a	3	8i	93	(-)-70
3	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄ , 6j	7a	48	8j	97	(-)-74
4	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ , 6k ,	7a	24	8k	85	(-)-78
5	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄ , 6l	7a	1,5	8l	90	(-)-32
6	Ph, 6e	7b	5	8m	98	(-)-72 ^c
7	Ph, 6e	7c	5	8n	98	(-)-72 ^c

^a Determinado tras purificación en columna cromatográfica. ^b e.e. determinado por HPLC. ^c Se empleó 5 mol% de catalizador.

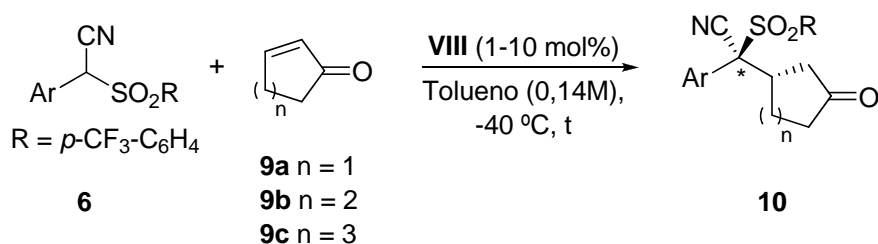
En términos generales, todas las *tert*-alquilsulfonas **8** se obtuvieron con rendimientos muy elevados (> 85 %) y purezas ópticas entre 70 y 78% (**Tabla 3.3**), excepto para el producto **8I**, que presenta un átomo de F en posición *para*- (entrada 5).

La naturaleza y posición de los grupos unidos al anillo aromático influyeron en la reactividad del proceso, provocando mayores o menores tiempos de reacción (compárense las entradas 2 con 4 y 2 con 3). Así, cuando el sustituyente se encontraba en posición *orto*- (**6j**), el tiempo de reacción fue hasta 45 h superior con respecto a cuando éste se encuentra en posición *para*- (compárense las entradas 2 y 3). Además, la cianosulfona **6k**, con un sustituyente donador de electrones, mostró una reactividad inferior y un exceso enantiomérico superior (entrada 4).

Por otra parte, el aumento estérico de la cetona implicó una reactividad inferior, teniendo que aumentarse la carga de catalizador hasta un 5 mol% (entradas 6 y 7).

A continuación decidimos evaluar la validez del método con cetonas cíclicas, las cuáles presentan un mayor interés, ya que se obtendrían hasta dos centros estereogénicos en un solo paso de reacción (**Tabla 3.4**).

Tabla 3.4. Reacción de adición organocatalítica de Michael sobre diferentes cetonas cíclicas (**9a-c**).



Entrada	Ar	9	VIII (mol%)	t (h)	10	r.d. ^b (%)	Rdto. May. ^a (%)	e.e. ^c (%) may/min
1	Ph, 6e	9a	1	22	10a	80:20	75	(-)-80/0
2	Ph, 6e	9b	5	87	10b	80:20	79	(-)-78/8
3	Ph, 6e	9c	10	240	10c	65:35	58	(-)-60/2
4	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ , 6i	9a	1	20	10d	72:28	62	(-)-70/6
5	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄ , 6k	9a	10	68	10e	90:10	81	(-)-76/0

^a Determinado tras purificación en columna cromatográfica. ^b e.e. determinado por HPLC. ^c Se empleó 5 mol% de catalizador.

El control de la estereoselectividad del nuevo centro generado osciló entre moderado y bueno para la ciclopentenona (entradas 1, 4 y 5), y la ciclohexenona (entrada 2), disminuyendo significativamente para la menos reactiva cicloheptenona (entrada 3).

En general, los diastereoisómeros mayoritarios se obtuvieron con rendimientos elevados y enantioselectividades similares a las conseguidas con las cetonas acíclicas. Por el contrario, la enantioselectividad fue nula para el diastereoisómero minoritario.

La naturaleza electrónica de los sustituyentes unidos al anillo aromático de la cianosulfona no afectó a la pureza óptica de los productos, pero sí a las diastereoselectividades (mayor para el grupo donante de electrones, compárense las entradas 1, 4 y 5).

La configuración absoluta de los compuestos **8** y **10** se asignó inequívocamente por análisis cristalográfico de rayos X (**Figura 3.4**). Los diastereoisómeros mayoritarios de **8i** y **10b** se cristalizaron en una mezcla 1:1 Hexano/*i*PrOH, obteniéndose los susodichos productos ópticamente puros. El posterior análisis determinó una configuración (*S*) y (*S,S*), para los productos mayoritarios de **8i** y **10b**, respectivamente. En principio cabe esperar una misma evolución estereoquímica para todas las cianosulfonas **6**, y que todos los productos **8** y **10** posean idéntica configuración.

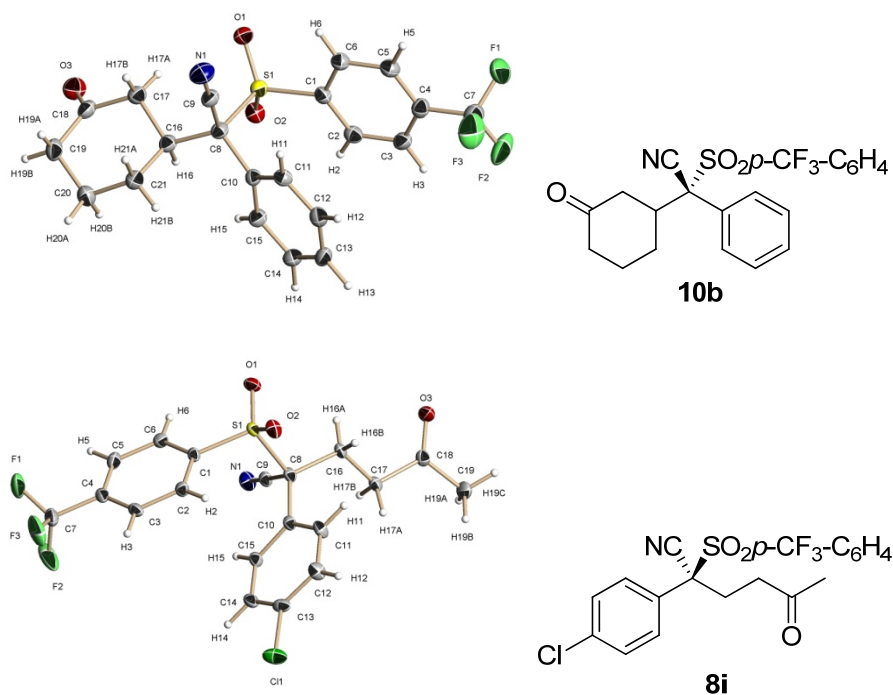
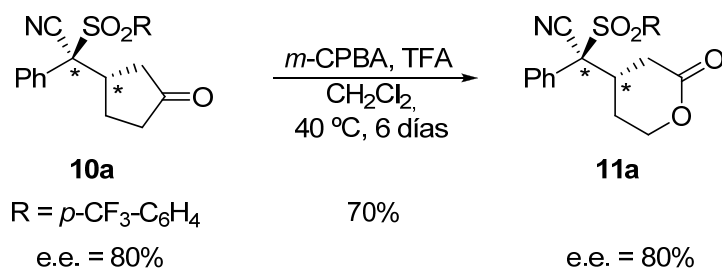


Figura 3.4. Estructuras obtenidas por difracción de rayos X de los compuestos **10b** y **8i**.

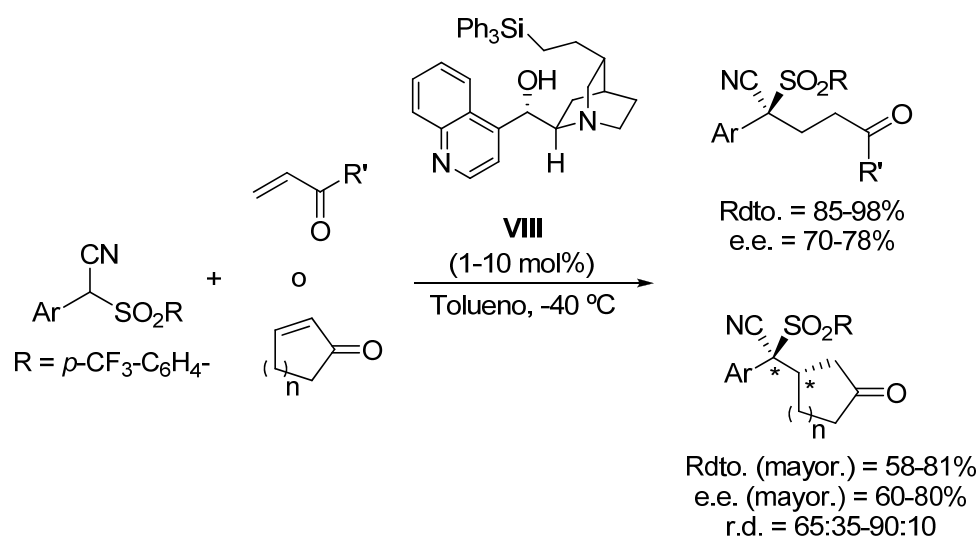
Una vez delimitado el alcance del método desarrollado, llevamos a cabo una serie de experimentos con la intención de acometer algunas transformaciones con los productos obtenidos. En este sentido, el substrato **10a** fue objeto de una oxidación de Baeyer-Villiger, dándose la ruptura oxidativa por el grupo metilénico más alejado del carbono terciario. Así, la lactona **11** se obtuvo con buen rendimiento y sin pérdida de pureza óptica respecto a **10a** (**Esquema 3.8**).



Esquema 3.8. Oxidación de Baeyer-Villiger del substrato **10a** en presencia de *m*-CPBA.

3.4. Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo, podemos concluir que se ha desarrollado un método de adición de Michael organocatalítico y asimétrico de α -aril- α -cianosulfonas sobre cetonas acíclicas y cíclicas catalizada por alcaloides cinchona. Las correspondientes tert-alquilsulfonas se han obtenido de manera sencilla y eficaz con rendimientos muy elevados, excesos enantioméricos entre el 70 y el 80 % y, diastereoselectividades en torno a 80:20.



Esquema 3.9. Resumen de los resultados obtenidos con la metodología desarrollada.

Los mejores resultados se obtuvieron con catalizadores que presentan un grupo hidroxilo en la posición C9, un grupo voluminoso en el anillo de quinuclidina y en ausencia del grupo MeO en C6'.

También pudimos observar que el resto unido al grupo sulfona influyó más en la reactividad que en la enantioselectividad del proceso. Teniendo en cuenta ambos factores se eligió el resto $p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ como el más efectivo, siendo además un grupo interesante desde el punto de vista farmacológico por la presencia de átomos de flúor.

3.5. Bibliografía

1. (a) S. Patai, Z. Rappoport, C. JM. Stirling (Eds) *The Chemistry of Sulfoxides and Sulfones* (New York; London; Chichester: Wiley, 1988). (b) T. Durst, in *Comprehensive Organic Chemistry Vol. 3* (Eds D Barton, WD Ollis) (Oxford: Pergamon Press, 1979).

2. (a) L. I. Belen 'kii, in *Khimiya Organicheskikh Soedinenii Sery. Obshchie Voprosy* (The Chemistry of Organic Compounds of Sulfur. General Problems) (Ed. L I Belen'kii) (Moscow: Khimiya, 1988) p. 191. (b) Kagan, H. B.; Sasaki, M.; Collin, J. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1725. (c) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29. (d) Pontikis, R.; Wolf, J.; Monneret, C.; Florent, J-C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3523. (e) Creary, X. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 5080.

3. (a) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, J. M.; Zahler, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290. (b) Tsuboi, K.; Ichikawa, Y.; Jiang, Y.; Naganawa, A.; Isobe, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5123. (c) Marcantoni, E.; Cingolani, S.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3624. (d) Carretero, J. C.; Arrayás, R. G. *Synlett* **1999**, 49. (e) Lee, E.; Song, H. Y.; Kang, J.W.; Kim, D. S.; Jung, C. K.; Joo, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384. (f) Zhang, Q.; Lu, Z.; Richard, C.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 36.

4. Ver, por ejemplo: Lovejoy, B.; Welch, A. R.; Carr, S.; Luong, C.; Broka, C.; Hendricks, R. T.; Campbell, J. A.; Walker, K. A. M.; Martin, R.; Van Wart, H.; Browner, M. *F. Nat. Struct. Biol.* **1999**, *6*, 217.

5. En este número no se incluyen la sulfonamidas.

6. Scott, J. P.; Lieberman, D. R.; Beureux, O. M.; Brands, K. M. J.; Davies, A. J.; Gibson, A. W.; Hammond, D. C.; Chris J. McWilliams, C. J.; Stewart, G. W.; Wilson, R. D.; Dolling, U-H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4149 y las referencias citadas aquí.

7. Para reviews, ver: (a) Balfour, J. A.; Wilde, M. I. *Drugs Aging* **1997**, *10*, 384. (b) Sugrue, M. F.; Harris, A.; Adamsons, I. *Drugs Today* **1997**, *33*, 283.

8. Para reviews sobre la reacción de Michael en version organocatalítica, ver: (a) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (b) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org.* **2007**, 1701. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, *14*, 2065.

9. Para algunos ejemplos recientes, ver: (a) Churcher, I.; Harrison, T.; Kerrad, S.; Oakley, P. J.; Shaw, D. E.; Teall, M. R.; Williams, S. PCT Int. Appl. WO 2004031137 (2004). (b) Aranapakam, V.; Grosu, G. T.; Davis, J. M.; Hu, B.; Ellingboe, J.; Baker, J. L.; Skotnicki, J. S.; Zask, A.; DiJoseph, J.F.; Sung, A.; Sharr, M. A.; Killar, L. M.; Walter, T.; Jin, G.; Cowling, R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2361. (c) Berry, A.; Cirillo, P. F.; Hickey, E. R.; Riether, D.; Thomson, D.S.; Ermann, M.; Jenkins, J. E.; Mushi, I.; Taylor, M.; Chowdhury, C.; Palmer, C. F.; Blumire, N. PCT Int. Appl. WO 2008014199 (2008). (d) Fernández, M.; Caballero, J. *Bioorg. & Med. Chem.* **2007**, *15*, 6298. (e) Miyazaki, H. PCT Int. Appl. WO 2007060839 (2007).

10. (a) Wu, F.; Hong, R.; Khan, J.; Liu, X.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301. (b) Liu T-Y.; Li R.; Chai Q.; Long J.; Li B-J.; Wu Y.; Ding L-S.; Chen Y-C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 319.

11. Akiyama, T.; Shimizu, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 611.

12. Simpkins, N. S., *Chem. Ind.* **1988**, 387.

13. (a) Arai, S.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8299. (b) Arai, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1407.

14. Ku, J.-M.; Yoo, M.-S.; Park, H.; Jew, S.; Jeong, B.-S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8099.

15. (a) Koch, F. M.; Peters, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2685. (b) Zajac, M.; Peters, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2007.

16. Todas las cianosulfonas **1** se sintetizaron siguiendo el método general descrito por Katritzky en: (a) Katritzky, A. R.; He, H.-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210. (b) Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Vakulenko, A. V.; Tau, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *65*, 9191. Para ver los detalles de cada compuesto, ir a Capítulo 6, Parte Experimental.

17. Este efecto se ha observado en otros ejemplos descritos en la literatura: (a) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417. Ver también: López-Cantarero, J.; Cid, M. B.; Poulsen, T. B.; Bella, M.; García Ruano, J. L.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7062. y las referencias citadas aquí.

18. Este catalizador permitió alcanzar enantioselectividades muy elevadas en la misma reacción al emplear como nucleófilos β -cetoésteres: (a) Wu, F.; Li, H.; Hong, R.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 947.

19. El catalizador **VIII** se ha empleado previamente en: (a) Bell, M.; Frisch, K.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5407. Se preparó a partir de la cinchonina (ver Capítulo 4, Parte Experimental) siguiendo el procedimiento experimental descrito para la preparación del derivado correspondiente de la cinchonidina en: (b) Lindholm, A.; Mäki-Arvela, P.; Toukoniitty, E.; Pakkanen, T. A.; Hirvi, J. T.; Salmi, T.; Murzin, D. Y.; Sjöholm, R.; Leino, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2605. (c) Busygin, I.; Toukoniitty, E.; Sillanpää, R.; Murzin, D. Y.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2811.

20. Chukwuemeka, I.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303.

21. Algunas tert-alquilsulfonas biológicamente activas portadoras de un átomo de flúor: (a) Berry, A.; Cirillo, P. F.; Hickey, E. R.; Riether, D.; Thomson, D. S.; Ermann, M.; Jenkins, J. E.; Mushi, I.; Taylor, M.; Chowdhury, C.; Palmer, C. F.; Blumire, N. *PCT Int. Appl. WO 2008014199*, 2008. (b) Hendrix, M.; Baumann, K.; Grosser, R.; Koenig, G.;

Duesterhus, V.; Krueger, J. PCT Int. Appl. WO 2003059335, 2003. (c) Finlay, M. R. V.; Morris, J.; Pike, K. G. PCT Int. Appl. WO 2008023159, 2008.

22. El empleo de disolventes coordinantes como el THF y la acetona, dieron lugar a la obtención de las cetonas correspondientes de forma racémica. Por otra parte, otros disolventes como el xileno, el CHCl_3 o mezclas Tolueno/ CH_2Cl_2 , Tolueno/ CHCl_3 , dieron lugar a excesos enantioméricos inferiores.

PARTE II

Capítulo 4

PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Métodos generales y materiales

La cromatografía en capa fina se llevó a cabo empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F₂₅₄, de un espesor de capa de 0,2 mm (*Merck*). Las placas se analizaron en una lámpara de luz ultravioleta de 254/365 nm y/o utilizando KMnO₄ o ácido fosfomolibdico como revelador.

Para la cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria gel de sílice 60 con un tamaño de partícula 230-400 mesh (*Merck*) o una gel de sílice con un tamaño de poro de 80 Å con un pH de 7,1 (*latrobeds*). El eluyente empleado queda indicado en los métodos generales de cada reacción.

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC*. Se describen los poderes rotatorios específicos ($[\alpha]_D^{20}$), indicándose en cada caso el disolvente utilizado así como la concentración (*c* en g/100 ml).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C para el Capítulo 2 se realizaron en un espectrómetro *Varian AS 400* y 100 MHz, respectivamente. Para los compuestos del Capítulo 5, los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro *Bruker AC-300* a 300 y 75 MHz, respectivamente. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente empleando CDCl₃ como disolvente. Los desplazamientos químicos se describen en la escala δ (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado (CDCl₃, δ = 7,26 para ¹H-RMN y 77.0 para ¹³C-RMN). En los espectros de ¹H se indica además la multiplicidad, el valor de las constantes de acoplamiento (*J*, en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal.

Los puntos de fusión se determinaron usando tubos capilares abiertos en un aparato *Gallempkamp*.

Los espectros de infrarrojo se registraron en película entre ventanas de NaCl o KBr en un espectrómetro *Bruker Vector 22* (4000-400 cm⁻¹).

Los análisis elementales se llevaron a cabo en los analizadores *Perkin-Elmer 2400 CHN serie I* y *Perkin-Elmer 2400 CHNS/O serie II* y vienen expresados en %.

Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro *micromass LCT* o *QSTAR* empleando como modo de ionización electrospray (ESI o ES⁺), o en un espectrómetro *VG AutoSpec* para FAB. Los datos obtenidos vienen expresados en unidades de relación masa/carga (*m/z*) y el valor entre paréntesis indica la intensidad relativa de la señal frente al pico base (100 %).

El aparato y método empleado para la difracción de rayos X se especifica en cada caso.

Los excesos enantioméricos se determinaron mediante HPLC en un equipo *Agilent 1100*, indicándose en cada caso la columna, el eluyente y el flujo empleados así como los tiempos de retención (en min) para cada uno de los enantiómeros.

Los disolventes acetona, acetonitrilo, cloroformo y metanol fueron suministrados por *SDS*, y el hexano y el acetato de etilo por *Scharlau*. El diclorometano y el tolueno empleados como disolvente de la reacción fueron suministrados por *Aldrich* (grado analítico de HPLC) y *SDS* (secado previamente sobre sodio), respectivamente. El THF anhidro (*SDS*) se presecó sobre tamiz molecular de 4 Å previamente activado.

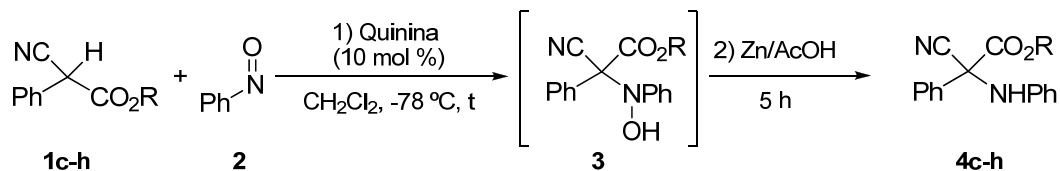
La mayoría de los reactivos fueron adquiridos de *Aldrich* y *Acros*, y se usaron sin purificación previa. Los α -aril- α -cianoésteres **1** (substratos de partida del Capítulo 2) se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.¹

¹ Albarella, J. P. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 2009.

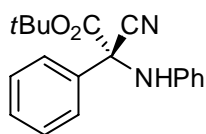
Parte Experimental del Capítulo 2

4.2. Método general para la adición de α -Arl α -Cianoesteres **1** a Nitrosobenceno **2** catalizada por Quinina **I**.

Se añaden de forma secuencial en un vial con un imán, el correspondiente α -aryl- α -cyanoester **1** (0,2 mmol), nitrosobenceno **2** (0,22 mmol) y CH_2Cl_2 (1,7 mL, $M = 0,12$ mmol/mL referida a la cantidad de **1**). La mezcla de reacción se enfría a -78°C , añadiéndose entonces el catalizador quinina **I** (10 mol%). No se evitó la humedad o el aire en el medio de reacción. El curso de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina, y una vez completada (en cada compuesto se especifica el tiempo), se añade 1 mL de AcOH. A continuación, se quita el baño de baja temperatura y, cuando la mezcla de reacción se descongela, se añaden 80 mg de Zn en polvo. Después de agitar la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente, ésta se filtra sobre gel de sílice, se lava con diclorometano y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente mezclas de Hexano/ CH_2Cl_2 (desde 7:1 a 2:1).



Todos los compuestos descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el método descrito arriba. El exceso enantiomérico (e.e.) de los productos **4c-h** se determinó por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 95:5), 1,0 mL/min]. Los tiempos de retención (τ) para el enantiómero mayoritario (mayor) y minoritario (menor) se indican en cada compuesto.

(S)-tert-Butil 2-ciano-2-fenil-2-(fenilamino)acetato (4c):

t (1ª etapa) = 5 horas. **Rdto.** = 76 %, sólido blanco.

e.e. = 59 % (τ_{mayor} = 11,2 min, τ_{minor} = 8,2 min).

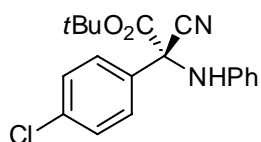
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +41 (c 1.0, CH₂Cl₂).

EMAR: Encontrado: 331.1427.

(C₁₉H₂₀NaN₂O₂) Calculado: 331.1417.

¹H-RMN: 7.70 (dd, *J* = 8.0, 2.2 Hz, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.27 (sa, 1H), 1.40 (s, 9H).

¹³C-RMN: 164.7, 142.1, 134.7, 129.4, 129.1 (4C), 126.2 (2C), 119.6, 116.7, 115.1 (2C), 86.1, 63.5, 27.3 (3C).

(S)-tert-Butil 2-ciano-2-(4-clorofenil)-2-(fenilamino)acetato (4d):

t (1ª etapa) = 5 horas. **Rdto.** = 85 %, sólido blanco.

e.e. = 59 % (τ_{mayor} = 13,7 min, τ_{minor} = 8,8 min).

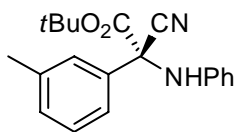
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +33 (c 0.9, CH₂Cl₂).

EMAR: Encontrado: 365.1029.

(C₁₉H₁₉ClNaN₂O₂) Calculado: 365.1027.

¹H-RMN: 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.28 (sa, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C-RMN: 164.3, 141.7, 135.5, 133.4, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 127.6 (2C), 119.9, 116.3, 115.2 (2C), 86.6, 62.9, 27.4 (3C).

(S)-tert-Butil 2-ciano-2-(fenilamino)-2-*m*-tolilacetato (4e):

t (1ª etapa) = 5 horas. **Rdto.** = 71 %, sólido blanco.

e.e. = 52 % (τ_{mayor} = 11,4 min, τ_{minor} = 8,8 min).

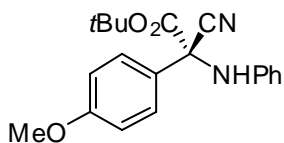
$[\alpha]_D^{20}$ +28 (c 0.6, CH₂Cl₂).

EMAR: Encontrado: 345.1147.

(C₂₀H₂₂NaN₂O₂) Calculado: 345.1573.

¹H-RMN: 7.50 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.79 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.20 (sa, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

¹³C-RMN: 164.8, 142.3, 139.0, 134.7, 130.2, 129.1, 128.9, 126.7, 123.2, 119.6, 116.8, 115.1, 85.9, 63.6, 27.4 (2C).

(S)-tert-Butil 2-ciano-2-(fenilamino)-2-(4-metoxifenil)acetato (4f):

t (1ª etapa) = 5 horas. **Rdto.** = 80 %, sólido blanco.

e.e. = 22 % (τ_{mayor} = 9,6 min, τ_{minor} = 9,2 min).

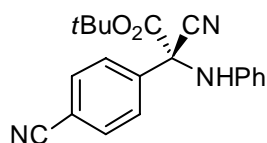
$[\alpha]_D^{20}$ +18 (c 1.0, CH₂Cl₂).

EMAR: Encontrado: 339.1699.

(C₂₀H₂₃N₂O₃) Calculado: 339.1703.

¹H-RMN: 7.59 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.19 (sa, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).

¹³C-RMN: 165.0, 160.3, 142.3, 129.1, 127.5, 126.4, 119.6, 116.9, 115.2, 114.4, 85.9, 63.1, 55.3, 27.4.

(S)-tert-Butil 2-ciano-2-(4-cianofenil)-2-(fenilamino)acetato (4g):

t (1ª etapa) = 3 horas. **Rdto.** = 78 %, sólido blanco.

e.e. = 49 % (τ_{mayor} = 27,7 min, τ_{minor} = 18,4 min).

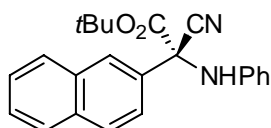
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +31 (c 1.0, CH₂Cl₂).

EMAR: Encontrado: 356.1377.

(C₂₀H₁₉NaN₃O₂) Calculado: 356.1369.

¹H-RMN: 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.4 (sa, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C-RMN: 163.4, 141.3, 140.1, 132.9, 129.2, 127.1, 120.2, 117.9, 115.8, 115.1, 113.5, 87.2, 63.1, 27.3.

(S)-tert-Butil 2-ciano-2-(fenilamino)-2-(naftalen-2-il)acetato (4h):

t (1ª etapa) = 4 horas. **Rdto.** = 73 %, sólido blanco.

e.e. = 52 % (τ_{mayor} = 18,0 min, τ_{minor} = 11,9 min).

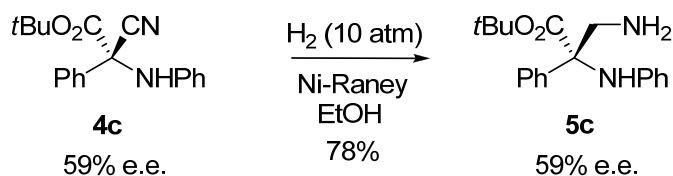
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +32 (c 0.3, CH₂Cl₂).

EMAR: Encontrado: 381.1583.

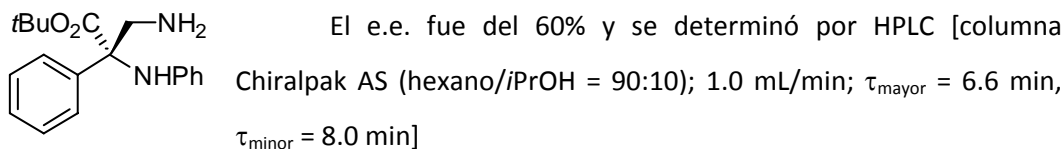
(C₂₃H₂₂NaN₂O₂) Calculado: 381.1573.

¹H-RMN: 8.24 (da, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.73 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.77 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.36 (sa, 1H), 1.38 (s, 9H).

¹³C-RMN: 164.7, 142.2, 133.5, 133.0, 132.2, 129.2, 129.1, 128.5, 127.7, 127.1, 126.8, 126.2, 122.8, 119.7, 116.8, 115.2, 86.3, 63.7, 27.4.

(S)-tert-Butil 3-amino-2-fenil-2-(fenilamino)propanoato (5c).

Una disolución del nitrilo **4c** (59 mg, 0.19 mmol) en EtOH (3 mL) se añade a un vial de 20 mL equipado con un agitador magnético. A continuación se añade Ni-Raney (previamente activado con EtOH) y el vial se coloca en un aparato de hidrogenación, se purga tres veces con H₂ y se fija a 10 atm de presión. Transcurridas 16 horas, se abre el sistema, la reacción se filtra sobre celita y se lava con CH₂Cl₂. Los extractos se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (*latrobeads*) empleando como eluyente mezclas CH₂Cl₂/Et₂O (desde 6:1 a 1:1), obteniéndose 46 mg (Rdto. = 78 %) de la amina pura **5c** (sólido blanco).



$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -33 (c 1.0, CHCl₃).

EMAR: Encontrado: 313.1911.

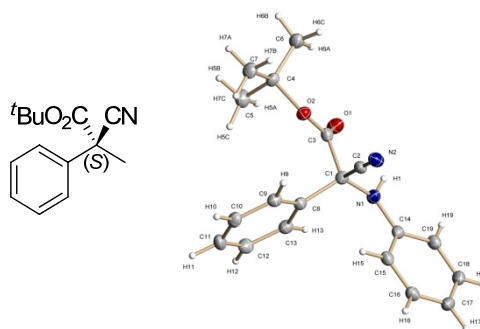
(C₁₉H₂₅N₂O₂) Calculado: 313.1916.

¹H-RMN: 7.49 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.47 (sa, 1H), 3.71 (d, *J* = 12.9, 1H), 3.55 (d, *J* = 12.9, 1H), 1.33 (s, 9H).

¹³C-RMN: 172.1, 144.3, 139.1, 128.8, 128.5, 127.5, 126.8, 117.5, 115.2, 82.5, 68.5, 44.9, 27.6.

4.3. Determinación de la configuración absoluta

El análisis cristalográfico de una muestra del compuesto **4c** fue llevado a cabo en: Center for Catalysis, Department of Chemistry, Aarhus University, DK-8000 Aarhus C, Denmark, por el doctor Jacob Overgard, obteniendo el siguiente recorte.

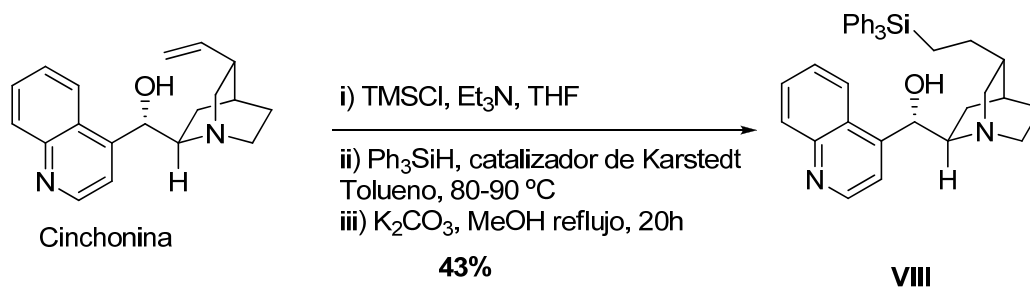


Compound **4c** crystallizes in the acentric space group P21. The absence of significant anomalous scatterers at 17.4 keV (MoK α -radiation) necessitates the use of CuK α -radiation to find the correct absolute configuration. Using this energy enables a distinction to be made based on the anomalous signal in oxygen atoms. The method is based on the Bayesian analysis by Rob Hooft (*'Determination of Absolute Structure using Bayesian Statistics on Bijvoet Differences'* R. W. W. Hooft, L. H. Straver & A. L. Spek), and is particularly valuable when no third-row elements are present in the structure. The method leads to a Hooft 'y' parameter analogous to the more well known Flack 'x' parameter and is interpreted in the same way, i.e. low values and low sigma is a sign of the correct enantiomorph. In the present case, the value of the 'Hooft y' parameter is -0.16(15), and we conclude from this that the presented configuration is correct.

Parte Experimental del Capítulo 3

4.4. Síntesis del catalizador VIII

El catalizador **VIII** se obtiene a partir de Cinchonina siguiendo el procedimiento experimental descrito para la preparación del correspondiente derivado de Cinchonidina **VII**.²



- Datos de **VIII**:

$[\alpha]_D^{20}$: +129 (c 0.5, CHCl₃).

P.f.: 214-216 °C (sólido blanco).

EMAR (ESI): Encontrado: 555.2815.

(C₃₇H₃₉N₂OSi) Calculado: 555.2826.

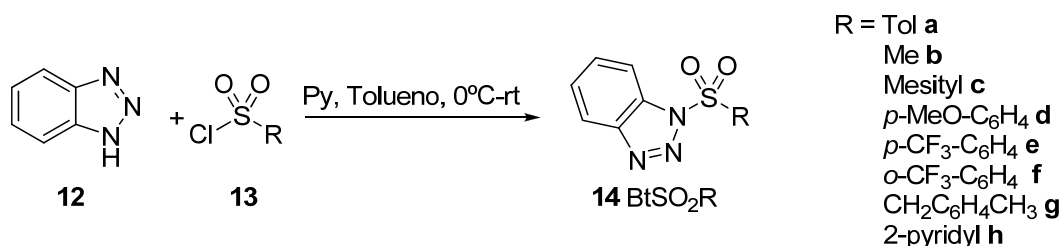
¹H-RMN: 8.87 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.58-7.33 (m, 17H), 5.53 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.51-1.39 (m, 3H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 1H).

² El catalizador **VIII** ha sido utilizado anteriormente en: Bell, M.; Frisch, K.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5407 y se preparó a partir de Cinchonina siguiendo el método general descrito para la síntesis del correspondiente derivado de Cinchonidina **VII** en: a) Lindholm, A.; Mäki-Arvela, P.; Toukoniitty, E.; Pakkanen, T. A.; Hirvi, J. T.; Salmi, T.; Murzin, D. Y.; Sjöholm, R.; Leino, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2605-2612. b) Busygin, I.; Toukoniitty, E.; Sillanpää, R.; Murzin, D.Y.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2811.

¹³C-RMN: 150.2, 148.9, 148.3, 135.6, 135.2, 130.4, 129.4, 128.9, 127.9, 126.5, 125.8, 123.1, 118.1, 72.3, 60.2, 51.1, 50.3, 38.7, 27.3, 26.3, 26.2, 21.4, 10.9.

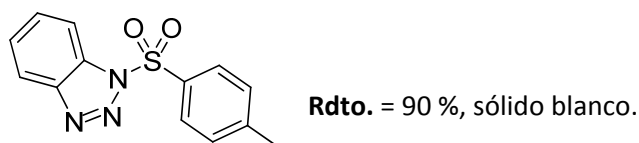
4.5. Método general para la síntesis de *N*-sulfonilbenzotriazoles³

Sobre una disolución del benzotriazol **12** (16,8 mmoles) y piridina (26,9 mmoles) en 20 mL de tolueno a 0 °C se añaden 20,2 mmoles del cloruro de sulfonilo correspondiente (**13**). La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo, se añaden 80 mL de AcOEt y 50 mL de agua. Se separa la fase orgánica y se lava sucesivamente con agua y una disolución saturada de NaCl. Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente en el rotavapor, obteniéndose, un sólido que se cristaliza en hexano.



Todos los sulfonilbenzotriazoles **14a-h** se sintetizaron siguiendo el método general descrito arriba. Aquellos descritos en la bibliografía se encuentran debidamente referenciados.

1-Tosilbenzo[1,2,3]triazol (**14a**).⁴

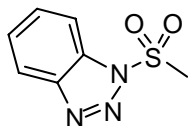


³ Katritzky, A. R.; He, H-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210.

⁴ Katritzky, A. R.; Rodríguez-García, V.; Nair, S.K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1849.

¹H-RMN: 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

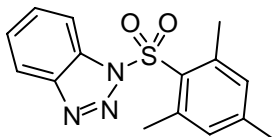
1-(metilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14b).⁵



Rdto. = 93 %, sólido blanco.

¹H-RMN: 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H).

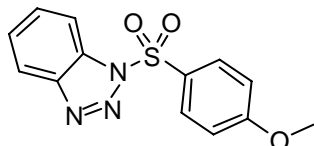
1-(mesitilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14c).⁶



Rdto. = 95 %, sólido blanco.

¹H-RMN: 8.12 - 8.08 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.32 (s, 3H).

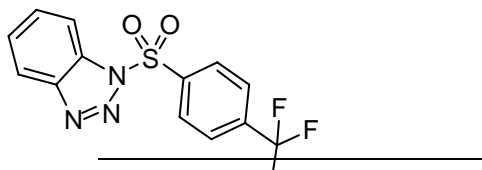
1-(4-metoxifenilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14d).⁷



Rdto. = 80 %, sólido blanco.

¹H-RMN: 8.12 - 8.04 (m, 4H), 7.65 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).

1-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14e).



⁵ Katritzky, A. R.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7818.

⁶ Hudson, D.; Cook, R. M. U.S. (1984), A 19841002. Application: US 82-366537 19820408.

⁷ a) Kuruma, K.; Ezoe, T. JP 2002278020 A 20020927. Application: JP 2001-78682 20010319. b) Kong, S. H.; Sakizadeh, K.; Labelle, G. E.; Spahl, E. J.; Skoug, P. G. A1 20001102 EP 2000-201398 20000418, US 99-301652 19990428.

Rdto. = 90 %, sólido blanco.

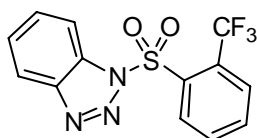
P.f.: 120 - 123 °C.

IR (película): 1605, 1481, 1446, 1406, 1391, 1326, 1184 cm⁻¹.

¹H-RMN: 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 23.8 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 23.9 Hz, 1H).

¹³C-RMN: 145.5 (C), 140.5 (C), 136.6 (q, *J* = 33.6 Hz, C), 131.6 (C), 130.7 (CH), 128.6 (2CH), 126.9 (q, *J* = 3.9 Hz, 2CH), 126.3 (CH), 122.8 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 120.9 (CH), 111.9 (CH).

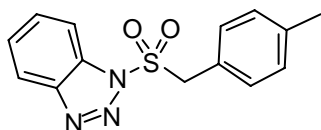
1-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14f).^{7a}



Rdto. = 86 %, sólido blanco.

¹H-RMN: 8.64 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.69 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H).

1-(4-metilbencilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14g).



Rdto. = 83 %, sólido blanco.

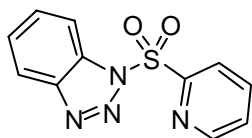
P.f.: 110 - 112 °C (sólido blanco).

IR (película): 1592, 1481, 1445, 1410, 1332, 1323, 1171 cm⁻¹.

¹H-RMN: 8.05 (m, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 6.86 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 2.18 (s, 3H).

¹³C-RMN: 144.7 (C), 139.8 (C), 133.1 (C), 130.4 (2CH), 129.9 (C), 129.5 (2CH), 126.2 (CH), 125.5 (CH), 120.2 (CH), 111.7 (CH), 61.6 (CH₂), 21.0 (CH₃).

1-(pirid-2-ilsulfonil)benzo[1,2,3]triazol (14h).⁴

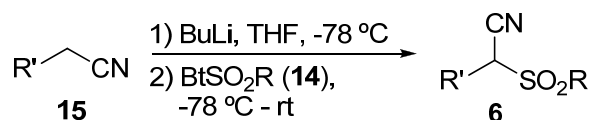


Rdto. = 78 %, sólido blanco.

¹H-RMN: 8.57 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H).

4.6. Método general para la síntesis de α-aryl-α-cianosulfonas⁸

Sobre una disolución del correspondiente benzonitrilo **15** (8,6 mmoles) en 40 mL de THF anhidro a -78 °C y en atmósfera de argón, se añaden 17,1 mmoles de *n*-BuLi (6,8 mL de 2.5 M en hexano). La reacción se agita durante 30 minutos a la misma temperatura y, seguidamente, se agita durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Una vez hecho esto, la temperatura de reacción se vuelve a bajar a -78 °C y, entonces, se añade gota a gota una disolución del correspondiente benzotriazol **14** (9,4 mmoles) disuelto en THF anhidro. Se deja alcanzar temperatura ambiente mientras la reacción se agita durante toda la noche. Posteriormente, la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl y la fase orgánica se extrae con AcOEt (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución al 10% de Na₂CO₃ y con una disolución saturada de NaCl. Posteriormente, se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto puro se obtiene tras cromatografía en columna usando mezclas Hexano/AcOEt (desde 7:1 a 3:1).

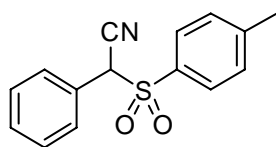


Compuesto	R'	R
6a	Ph	Tol
6b	Ph	Me
6c	Ph	Mesityl
6d	Ph	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄
6e	Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄
6f	Ph	<i>o</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄

Compuesto	R'	R
6g	Ph	CH ₂ C ₆ H ₄ CH ₃
6h	Ph	2-pyridyl
6i	<i>p</i> -Cl-Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄
6j	<i>o</i> -Cl-Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄
6k	<i>p</i> -MeO-Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄
6l	<i>p</i> -F-Ph	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄

⁸ Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Vakulenko, A. V.; Tao, H. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 9191.

Los compuestos **6a-l** descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el método general descrito arriba.



2-Fenil-2-tosilacetonitrilo (6a).

Rdto. = 85 %, sólido rosa.

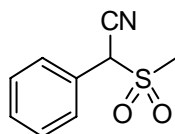
P.f.: 163 - 164 °C.

IR (película): 2245, 1592, 1332, 1171 cm^{-1} .

^1H -RMN: 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 4H) 5.10 (s, 1H), 2.46 (s, 3H).

^{13}C -RMN: 146.7 (C), 131.4 (C), 130.4 (CH), 130.1 (2CH), 129.8 (2CH), 129.7 (2CH), 129.0 (2CH), 125.5 (C), 113.5 (CN), 63.1 (CH), 21.8 (CH_3).

2-Fenil-2-(metilsulfonil)acetonitrilo (6b).



Rdto. = 90 %, sólido blanco.

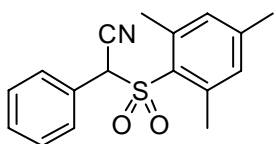
P.f.: 108 - 112 °C.

IR (película): 2246, 1493, 1455, 1322, 1189 cm^{-1} .

^1H -RMN: 7.59-7.50 (m, 5H), 5.07 (s, 1H), 3.04 (s, 3H).

^{13}C -RMN: 130.8 (CH), 129.6 (2CH), 129.5 (2CH), 124.7 (C), 113.3 (CN), 61.2 (CH), 37.8 (CH_3).

2-Fenil-2-(mesitilsulfonil)acetonitrilo (6c).



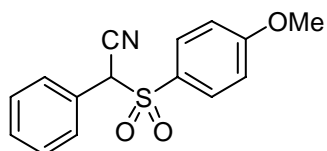
Rdto. = 92 %, sólido blanco.

P.f.: 185 - 186 °C.

IR (película): 2251, 1326, 1189 cm^{-1} .

^1H -RMN: 7.50-7.35 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 5.08 (s, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.34 (s, 3H).

^{13}C -RMN: 145.2 (C), 141.8 (2C), 132.6 (2CH), 130.5 (CH), 130.2 (2CH), 129.8 (C), 129.1 (2CH), 125.2 (C), 113.4 (CN), 62.4 (CH), 23.2 (2CH₃), 21.2 (CH₃).



2-Fenil-2-(4-metoxifenilsulfonil)acetonitrilo (6d).

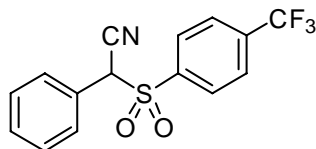
Rdto. = 70 %, aceite.

IR (película): 2254, 1332, 1244 cm⁻¹.

^1H -RMN: 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

^{13}C -RMN: 165.0 (C), 132.5 (2CH), 130.4 (CH), 129.7 (2CH), 129.0 (2CH), 125.8 (C), 125.6 (C), 114.3 (2CH), 113.4 (CN), 63.3 (CH), 55.8 (OCH₃).

2-Fenil-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (6e).



Rdto. = 85 %, sólido blanco.

P.f.: 111 - 112 °C.

IR (película): 2257, 1404, 1367, 1297, 1160 cm⁻¹.

EMAR (ESI): Encontrado: 348.0272.

(C₁₅H₁₀F₃NO₃SNa) Calculado: 348.0276.

EM (FAB): 326 (M+1, 7), 155 (44), 116 (100).

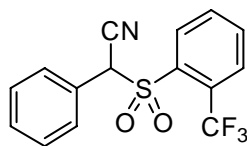
Análisis elemental: Encontrado: C, 55.84; H, 3.10; N, 4.33; S, 9.93.

(C₁₅H₁₀F₃NO₂S) Calculado: C, 55.38; H, 3.10; N, 4.31; S, 9.86.

^1H -RMN: 7.82 (m, 4H), 7.40 (m, 5H), 5.19 (s, 1H).

¹³C-RMN: 137.7 (C), 136.8 (q, $J = 33$ Hz, C), 130.8 (CH), 130.7 (2CH), 129.7 (2CH), 129.2 (2CH), 126.3 (q, $J = 3.3$ Hz, 2CH), 124.7 (C), 122.8 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 113.0 (CN), 63.1 (CH).

2-Fenil-2-(2-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (6f).



Rdto. = 78 %, sólido blanco.

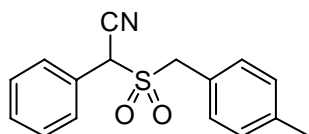
P.f.: 150 - 153 °C (sólido blanco).

IR (película): 2251, 1380, 1349, 1159 cm⁻¹.

¹H-RMN: 8.32 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 5H), 5.38 (s, 1H).

¹³C-RMN: 135.4 (CH), 135.3 (CH), 134.4 (C), 132.8 (CH), 130.9 (CH), 130.4 (2CH), 129.4 (q, $J = 33$ Hz, C), 129.3 (2CH), 128.9 (q, $J = 6.0$ Hz, CH), 123.6 (C), 122.5 (q, $J = 272$ Hz, CF₃), 113.0 (CN), 62.5 (q, $J = 3.8$ Hz, CH).

2-fenil-2-(4-metilbencilsulfonil)acetonitrilo (6g).



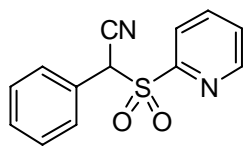
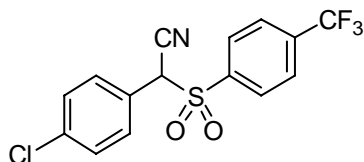
Rdto. = 65 %, sólido amarillo.

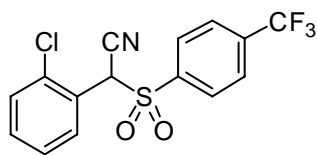
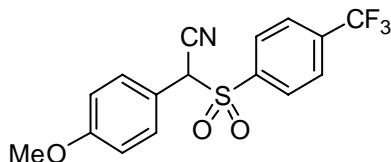
P.f.: 161 - 164 °C (sólido blanco).

IR (película): 2245, 1592, 1332, 1171 cm⁻¹.

¹H-RMN: 7.46 (m, 5H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, sistema AA'BB', 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, sistema AA'BB', 2H), 4.81 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

¹³C-RMN: 140.0 (C), 130.8 (2CH), 130.7 (CH), 130.2 (2CH), 130.1 (2CH), 129.3 (2CH), 123.3 (C), 122.8 (C), 113.6 (CN), 57.6 (CH), 57.0 (CH₂), 21.3 (CH₃).

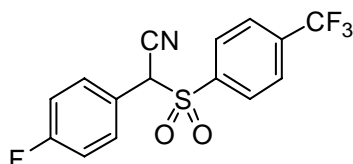
2-Fenil-2-(piridin-2-ilsulfonil)acetonitrilo (6h).**Rdto.** = 55 %, sólido blanco.**P.f.:** 111 - 112 °C (sólido blanco).**IR** (película): 2252, 1455, 1429, 1337, 1169 cm^{-1} . **^1H -RMN:** 8.78 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 7.93 (dt, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 5H) 5.85 (s, 1H). **^{13}C -RMN:** 154.7 (C), 150.6 (CH), 138.5 (CH), 130.7 (CH), 130.4 (2CH), 129.3 (2CH), 128.5 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (C), 113.0 (CN), 58.3 (CH).**2-(4-Clorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (6i).****Rdto.** = 68 %, sólido blanco.**P.f.:** 126 - 128 °C (sólido blanco).**IR** (película): 2257, 1404, 1367, 1297, 1160 cm^{-1} .**EMAR** (ESI): Encontrado: 381.9872.(C₁₅H₁₉ClF₃NO₂SNa) Calculado: 381.9886.**EM** (ESI): 382 (M+Na, 100).**Análisis elemental:** Encontrado: C, 49.76; H, 2.50; N, 3.95; S, 8.91.(C₁₅H₁₉ClF₃NO₂S) Calculado: C, 50.08; H, 2.52; N, 3.89; S, 8.91. **^1H -RMN:** 7.88 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, sistema AA'BB', 2H), 7.30 (d, $J = 9.2$ Hz, sistema AA'BB', 2H), 5.17 (s, 1H). **^{13}C -RMN:** 137.7 (C), 137.6 (C), 137.1 (q, $J = 33$ Hz, C), 131.0 (2CH), 130.8 (2CH), 129.6 (2CH), 126.5 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 123.1 (C), 122.8 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 112.7 (CN), 62.4 (CH).

2-(2-Clorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (6j).**Rdto.** = 50 %, sólido blanco.**P.f.:** 150 - 154 °C (sólido blanco).**IR** (película): 2254, 1405, 1322, 1183, 1157 cm⁻¹.**EMAR** (ESI): Encontrado: 381.9875.(C₁₅H₉ClF₃NO₂SNa) Calculado: 381.9886.**EM** (ESI): 382 (M+Na, 71), 362 (100), 340 (43).**Análisis elemental:** Encontrado: C, 49.98; H, 2.59; N, 4.30; S, 8.20.(C₁₅H₉ClF₃NO₂S) Calculado: C, 50.08; H, 2.52; N, 3.89; S, 8.91.**¹H-RMN:** 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, sistema AA'BB', 2H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, sistema AA'BB', 2H), 7.57-7.36 (m, 4H), 5.83 (s, 1H).**¹³C-RMN:** 138.7 (C), 137.0 (q, *J* = 33.3 Hz, C), 135.2 (C), 132.4 (CH), 131.2 (CH), 130.7 (2CH), 130.4 (CH), 127.8 (CH), 126.6 (q, *J* = 3.8 Hz, 2CH), 123.3 (C), 122.8 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 112.8 (CN), 59.0 (CH).**2-(4-Metoxifenil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (6k).****Rdto.** = 65 %, sólido blanco.**P.f.:** 109 - 111 °C (sólido blanco).**IR** (película): 2253, 1610, 1585, 1267 cm⁻¹.**EMAR** (ESI): Encontrado: 378.0374.(C₁₆H₁₂F₃NO₃SNa) Calculado: 378.0382.**EM** (ESI): 356 (M+1, 17), 299 (100).**Análisis elemental:** Encontrado: C, 54.24; H, 3.33; N, 4.01; S, 9.02.(C₁₆H₁₂F₃NO₃S) Calculado: C, 54.08; H, 3.40; N, 3.94; S, 9.02.

$^1\text{H-RMN}$: 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 3.83 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$: 161.6 (C), 137.9 (C), 136.7 (q, $J = 33$ Hz, C), 131.1 (2CH), 130.8 (2CH), 126.3 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 123.2 (q, $J = 271$ Hz, CF_3), 116.2 (C), 114.67 (2CH), 113.2 (CN), 62.6 (CH), 55.4 (OCH_3).

2-(4-Fluorofenil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (6l).



Rdto. = 61 %, sólido blanco.

P.f.: 147 - 149 °C (sólido blanco).

IR (película): 2253, 1610, 1585, 1267 cm^{-1} .

EMAR (ESI): Encontrado: 366.0182.

($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_2\text{SNa}$) Calculado: 366.0182.

EM (ESI): 366 ($\text{M}+\text{Na}$, 100), 340 ($\text{M}+\text{H}$, 44).

Análisis elemental: Encontrado: C, 52.49; H, 2.68; N, 4.14; S, 9.24.

($\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_4\text{NO}_2\text{S}$) Calculado: C, 52.48; H, 2.64; N, 4.08; S, 9.34.

$^1\text{H-RMN}$: 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, sistema $\text{AA}'\text{BB}'$, 2H), 7.83 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, sistema $\text{AA}'\text{BB}'$), 7.32 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 5.15 (s, 1H).

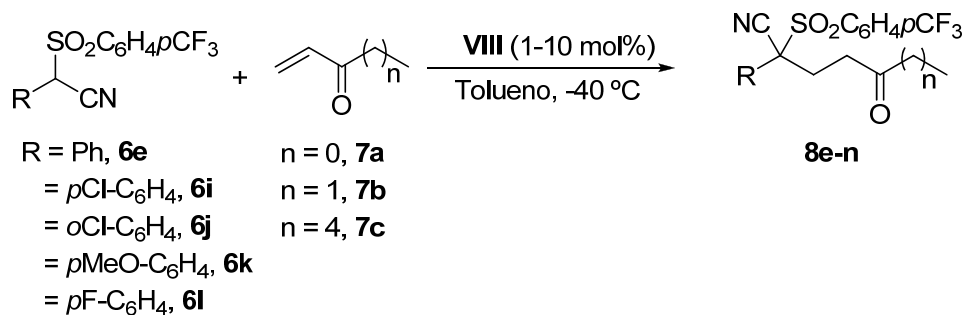
$^{13}\text{C-RMN}$: 164.2 (d, $J = 251$ Hz, CF), 137.7 (C), 137.0 (q, $J = 33.3$ Hz, C), 131.8 (d, $J = 8.7$ Hz, 2CH), 130.8 (2CH), 126.4 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 122.8 (q, $J = 272$ Hz, CF_3), 120.5 (d, $J = 3.3$ Hz, C), 116.6 (d, $J = 22.3$ Hz, 2CH), 112.9 (CN), 62.3 (CH).

4.7. Método general para la adición de Michael de α -aril- α -cianosulfonas (6**) sobre vinil cetonas (**7** y **9**) catalizada por VIII**

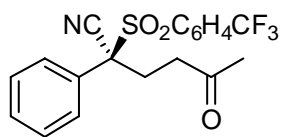
En un vial con un agitador magnético se añaden 0,2 mmoles de α -aril- α -cianosulfona **6**, se disuelven en 1,5 mL de tolueno ($M = 0,14 \text{ mmol/mL}$) y la disolución se coloca en un baño de -40°C . A continuación, y de forma consecutiva, se añaden 0,4 mmoles de la correspondiente vinil cetona (**7** ó **9**) y el catalizador **VIII** (1-10 mol%). No se tuvo ninguna precaución para eliminar la humedad o el aire del medio. El curso de la reacción se sigue por TLC y, una vez terminada, la mezcla de reacción se introduce directamente en una columna cromatográfica. Tras eluir en primer lugar con hexano (para eliminar el tolueno de la reacción) y, después, con mezclas Hexano/AcOEt (desde 4:1 a 2:1), los productos **8** y **10** se obtienen con los rendimientos y excesos enantioméricos (e.e.) indicados en cada caso y recogidos en la **Tabla 1** y **Tabla 2**.

Cetonas acíclicas (7a-c**)**

Los productos **8e-n** descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el método descrito en el punto **4.7**. La relación enantiomérica se determinó por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 80:20), 1,0 mL/min], salvo el compuesto **8l**, cuyas condiciones se indican específicamente. Los tiempos de retención (τ) para el enantiómero mayoritario (mayor) y minoritario (minor) se indican para cada compuesto.

**Tabla 1.** Alcance de la reacción entre α -aril- α -cianosulfonas **6** y vinilcetonas acíclicas **7**.

6	7	VIII (mol%)	t (h)	8	Rdto. (%)	e.e. (%)
6e	7a	1	3	8e	97%	70
6i	7a	1	3	8i	93	70
6j	7a	1	48	8j	97	74
6k	7a	1	24	8k	85	78
6l	7a	1	1,5	8l	90	32
6e	7b	5	5	8m	98	72
6e	7c	5	5	8n	98	72

(S)-5-oxo-2-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexanonitrilo (8e).

Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 3 horas.

Rdto. = 97 %, sólido blanco.

e.e. = 70 % (τ_{mayor} = 8,1 min, τ_{minor} = 9,8 min).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -71 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 124 - 126 °C.

IR (KBr): 2200, 1716, 1336, 1157, 1129 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 396.0870.

(C₁₉H₁₇F₃NO₃S) Calculado: 396.0881.

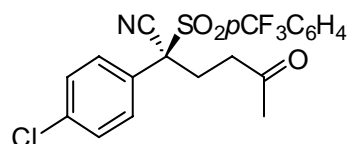
EM (FAB): 396 (M+1, 34), 186 (100).

Análisis elemental: Encontrado: C, 57.93; H, 3.99; N, 3.65; S, 8.07.

(C₁₉H₁₆F₃NO₃S) Calculado: C, 57.72; H, 4.08; N, 3.54; S, 8.11.

¹H-RMN: 7.66 (s, 4H), 7.47-7.32 (m, 5H), 3.03-2.72 (m, 3H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.11 (s, 3H).

¹³C-RMN: 204.8 (CO), 137.2 (C), 136.3 (q, *J* = 33.6 Hz, C), 131.2 (2CH), 130.6 (CH), 129.2 (2CH), 128.3 (2CH), 127.9 (C), 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz, 2CH), 122.8 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 115.8 (CN), 71.5 (C), 38.7, 29.8, 25.8.

(S)-2-(4-clorofenil)-5-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexanonitrilo (8i).

Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 3 horas.

Rdto. = 93 %, sólido blanco.

e.e. = 70 % (τ_{mayor} = 27,8 min, τ_{minor} = 29,8 min).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -112 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 140 - 143 °C.

IR (película): 2242, 1719, 1322, 1157 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 430.0499.

(C₁₉H₁₆ClF₃NO₃S) Calculado: 430.0491.

EM (FAB): 430 (M+1, 27), 220 (100).

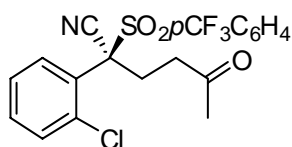
Análisis elemental: Encontrado: C, 52.76; H, 3.52; N, 3.29; S, 7.56.

(C₁₉H₁₅ClF₃NO₃S) Calculado: C, 53.09; H, 3.52; N, 3.26; S, 7.46.

¹H-RMN: 7.74 (s, 4H), 7.35 (s, 4H), 2.98-2.70 (m, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.12 (s, 3H).

¹³C-RMN: 204.6 (CO), 137.3 (C), 137.1 (C), 136.7 (q, *J* = 33 Hz, C), 131.1 (2CH), 129.8 (2CH), 129.5 (2CH), 126.4 (C), 126.1 (q, *J* = 3.3 Hz, 2CH), 122.8 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 115.6 (CN), 70.9 (C), 38.7, 29.9, 26.1.

(S)-2-(2-clorofenil)-5-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexanonitrilo (8j).



Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 48 horas.

Rdto. = 97 %, sólido blanco.

e.e. = 74 % (τ_{mayor} = 9,2 min, τ_{minor} = 11,6 min).

$[\alpha]_D^{20}$ -47 (*c* 1.0, CHCl₃).

P.f.: 132 - 134 °C.

IR (KBr): 2200, 1715, 1374, 1339, 1230 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 430.0474.

(C₁₉H₁₆ClF₃O₃NS) Calculado: 430.0492.

EM (FAB): 430 (M+1, 25) 220 (100).

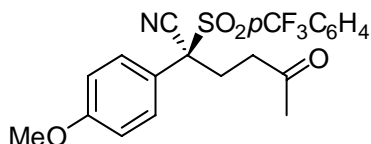
Análisis elemental: Encontrado: C, 53.03; H, 3.58; N, 3.36; S, 7.49.

(C₁₉H₁₅ClF₃NO₃S) Calculado: C, 53.09; H, 3.52; N, 3.26; S, 7.46.

¹H-RMN: 7.77 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.74-2.43 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

¹³C-RMN: 204.7 (CO), 137.5 (C), 136.8 (q, $J = 33$ Hz, C), 135.4 (C), 132.7 (C), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 131.6 (2CH), 127.6 (CH), 126.1 (q, $J = 3.3$ Hz, 2CH), 124.4 (CH), 122.5 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 116.0 (CN), 70.7 (C), 38.8, 29.9, 27.4.

(S)-2-(4-metoxifenil)-5-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexanonitrilo (8k).



Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 24 horas.

Rdto. = 85 %, sólido amarillo.

e.e. = 78 % ($\tau_{\text{mayor}} = 9,8$ min, $\tau_{\text{minor}} = 10,6$ min).

$[\alpha]_D^{20}$ -134 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 93 - 95 °C.

IR (película): 2241, 1719, 1323, 1262 cm⁻¹.

EMAR (ESI): Encontrado: 443.1246.

(C₂₀H₂₂F₃N₂O₄S) Calculado [M+NH₄⁺]: 443.1246.

EM (FAB): 426 (M+1, 15), 393 (100), 198 (88).

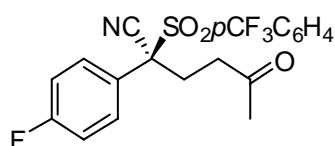
Análisis elemental: Encontrado: C, 56.44; H, 4.27; N, 3.36; S, 7.49.

(C₂₀H₁₈F₃NO₄S) Calculado: C, 56.46; H, 4.26; N, 3.29; S, 7.54.

¹H-RMN: 7.77 (m, 4H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 2H), 2.74-2.43 (m, 1H), 2.15 (s, 3H).

¹³C-RMN: 204.7 (CO), 137.5 (C), 136.8 (q, $J = 33$ Hz, C), 135.4 (C), 132.7 (C), 132.2 (CH), 131.9 (CH), 131.6 (2CH), 127.6 (CH), 126.1 (q, $J = 3.3$ Hz, 2CH), 124.4 (CH), 122.5 (q, $J = 273$ Hz, CF₃), 116.0 (CN), 70.7 (C), 38.8, 29.9, 27.4.

(S)-2-(4-fluorofenil)-5-oxo-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)hexanonitrilo (8l).



El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/iPrOH = 90:10), 1,0 mL/min].

Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 1,5 horas.

Rdto. = 90 %, sólido blanco.

e.e. = 32 % (τ_{mayor} = 12,4 min, τ_{minor} = 13,4 min).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -35 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 138 - 140 °C.

IR (película): 2242, 1720, 1604, 1511, 1457, 1405, 1323, 1243, 1158 cm⁻¹.

EMAR (ESI): Encontrado: 436.0592.

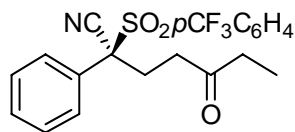
(C₁₉H₁₅F₄NO₃SNa) Calculado: 436.0600.

EM (FAB): 436 (M+Na⁺, 100), 149 (62).

¹H-RMN: 7.73 (s, 4H), 7.40 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 2H), 7.07 (t, *J* = 8.25 Hz, 2H), 2.99-2.70 (m, 3H), 2.38 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 5.1 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H).

¹³C-RMN: 204.7 (CO), 163.9 (d, *J* = 253.6 Hz, CF), 137.1 (C), 136.6 (q, *J* = 33 Hz, C), 131.3 (2CH), 130.6 (d, *J* = 8.8 Hz, 2CH), 126.0 (q, *J* = 3.2 Hz, 2CH), 123.7 (d, *J* = 3.3 Hz, C), 122.8 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 116.4 (d, *J* = 22 Hz, 2CH), 115.8 (CN), 70.8 (C), 38.7, 29.9, 26.1.

(S)-5-oxo-2-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)heptanonitrilo (8m).



Cantidad de catalizador VIII = 5 mol%. **t** = 5 horas.

Rdto. = 98 %, sólido blanco.

e.e. = 72 % (τ_{mayor} = 7,8 min, τ_{minor} = 9,9 min).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -91 (c 1.0, CHCl₃).

P.f.: 105 - 110 °C.

IR (película): 2241, 1718, 1322, 1175 cm^{-1} .

EMAR (ESI): Encontrado: 427.1314.

($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Calculado [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]: 427.1297.

EM (ESI): 427 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 100), 410 ($\text{M}+\text{H}$, 2), 200 (54).

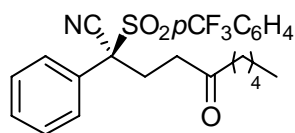
Análisis elemental: Encontrado: C, 58.92; H, 4.42; N, 3.46; S, 7.81.

($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$) Calculado: C, 58.67; H, 4.43; N, 3.42; S, 7.83.

^1H -RMN: 7.67 (s, 4H), 7.45-7.31 (m, 5H), 3.05-2.68 (m, 3H), 2.41-2.29 (m, 3H), 1.01 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN: 207.7 (CO), 137.2 (C), 136.3 (q, $J = 33.3$ Hz, C), 131.2 (2CH), 130.6 (CH), 129.1 (2CH), 128.3 (2CH), 127.8 (C), 125.8 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 122.8 (q, $J = 271.1$ Hz, CF_3), 117.4 (CN), 71.6 (C), 37.4 (CH_2), 36.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 7.6 (CH_3).

(S)-5-oxo-2-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)decanonitrilo (8n).



Se obtiene, como un aceite incoloro, siguiendo el procedimiento general (Rdto.: 98%, er = 86:14). La relación enantiomérica se determina por HPLC [columna Chiralpak AD

(hexano/*i*PrOH = 80:20); 1.0 mL/min; $\tau_{\text{mayor}} = 7.8$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.9$ min].

Cantidad de catalizador VIII = 5 mol%. **t** = 5 horas.

Rdto. = 98 %, aceite incoloro.

e.e. = 72 % ($\tau_{\text{mayor}} = 7,8$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9,9$ min).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -115 (c 0.2, CHCl_3).

IR (película): 2240, 1719, 1323, 1176 cm^{-1} .

EMAR (ESI): Encontrado: 474.1333.

($\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SNa}$) Calculado [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 474.1321.

EM (ESI): 474 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100), 149 (50).

Análisis elemental: Encontrado: C, 58.92; H, 4.42; N, 3.46; S, 7.81.

($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$) Calculado: C, 58.67; H, 4.43; N, 3.42; S, 7.83.

¹H-RMN: 7.67 (s, 4H), 7.47-7.32 (m, 5H), 2.96-2.68 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 3H), 1.52 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.33-1.14 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-RMN: 207.4 (CO), 137.3 (C), 136.4 (q, $J = 33.3$ Hz, C), 131.2 (2CH), 130.6 (CH), 129.1 (2CH), 128.4 (2CH), 127.9 (C), 125.8 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 122.8 (q, $J = 271.6$ Hz, CF₃), 115.9 (CN), 71.6, 42.8, 37.8, 31.2, 25.9, 23.3, 22.3, 13.8.

Cetonas cíclicas

Los productos **10a-e** descritos a continuación se sintetizaron siguiendo el método descrito en el punto **4.7**. Debido al empleo de diferentes condiciones de análisis, el modo en que se determinó la relación diastereomérica (r.d.) y el exceso enantiomérico (e.e.) se detalla en cada compuesto. Así mismo, los tiempos de retención (τ) para el enantiómero mayoritario (mayor) y minoritario (minor) también se indican específicamente.

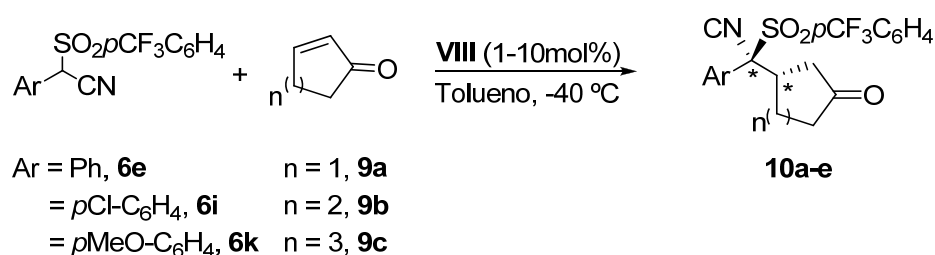
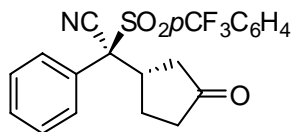


Tabla 2. Alcance de la reacción entre α -aril- α -cianosulfonas **6** y vinilcetonas cíclicas **9**.

6	9	VIII (mol%)	t (h)	10	r.d.	Rdto. may. (%)	e.e. (may./min)
6e	9a	1	22	10a	80:20	75	80/0
6e	9b	5	87	10b	80:20	79	78/8
6e	9c	10	240	10c	65:35	58	60/2
6i	9a	1	20	10d	72:28	62	70/6
6k	9a	10	68	10e	90:10	81	76/0

(S)-2-fenil-2-((S)-3-oxociclopentil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (10a).



La relación diastereomérica y enantiomérica se determina por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 90:10); 1.0 mL/min].

- Relación diastereomérica (r.d.) = 80:20.
- *Diastereoisómero minoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 11.4$ min, $\tau_{\text{minor}} = 12.3$ min; **e.e.** = 0).
- *Diastereoisómero mayoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 15.1$ min, $\tau_{\text{minor}} = 17.7$ min; **e.e.** = 80 %).

Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 22 horas.

Rdto. (diastereoisómero mayoritario) = 75 %, sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ -118 (*c* 1.0, CHCl₃).

P.f.: 144 - 146 °C.

IR (película): 2242, 1739, 1322, 1154 cm⁻¹.

EMAR (FAB): Encontrado: 408.0893.

(C₂₀H₁₇F₃NO₃S) Calculado [M+1]: 408.0881.

EM (FAB): 408 (M+1, 9), 198 (100).

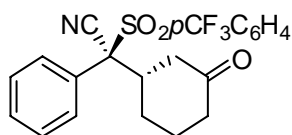
Análisis elemental: Encontrado: C, 58.76; H, 3.93; N, 3.51; S, 7.74.

(C₂₀H₁₆F₃NO₃S) Calculado: C, 58.96; H, 3.96; N, 3.44; S, 7.87.

¹H-RMN: 7.56 (m, 4H, *p*CF₃-Ar), 7.43-7.32 (m, 5H, Ph), 3.76-3.68 (m, 1H, H₃); 3.11 (dd, *J* = 18.7, 7.4 Hz, 1H); 2.78 (ddd, *J* = 18.7, 11.6, 1.2 Hz, 1H); 2.37 (dd, *J* = 18.6, 8.7 Hz, 1H); 2.22 (ddd, *J* = 18.6, 12.1, 8.7 Hz, 1H); 1.92-1.80 (m, 1H); 1.65 (m, 1H).

¹³C-RMN: 214.4 (CO), 137.8 (C), 136.2 (q, *J* = 32.9 Hz, C), 130.7 (4CH), 130.6 (2CH), 129.2 (CH), 128.7 (C), 125.7 (q, *J* = 3.3 Hz, 2CH), 122.7 (q, *J* = 277 Hz, CF₃), 114.4 (CN), 76.5 (C), 42.5, 39.2, 36.8, 26.7.

(S)-2-fenil-2-((S)-3-oxociclohexil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil) acetonitrilo (10b).



La relación diastereomérica se determina por ^1H -RMN y la enantiomérica por HPLC [columna Chiralpak OD (hexano/*i*PrOH = 80:20); 1.0 mL/min].

- Relación diastereomérica (r.d.) = 80:20.
- *Diastereoisómero minoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 8.7$ min, $\tau_{\text{minor}} = 8.0$ min (**e.e.** = 8 %).
- *Diastereoisómero mayoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 11.6$ min, $\tau_{\text{minor}} = 9.3$ min (**e.e.** = 78 %).

Cantidad de catalizador VIII = 5 mol%. **t** = 87 horas.

Rdto. (diastereoisómero mayoritario) = 79 %, sólido amarillo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -87 (*c* 1.0, CHCl_3).

P.f.: 144 - 146 °C.

IR (película): 2240, 1737, 1323, 1154 cm^{-1} .

EMAR (FAB): Encontrado: 422.1047.

($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$) Calculado $[\text{M}+1]$: 422.1038.

EM (FAB): 422 ($\text{M}+1$, 32), 213 (22), 212 (100), 137 (47).

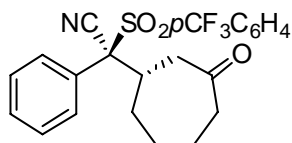
Análisis elemental: Encontrado: C, 59.93; H, 4.29; N, 3.58; S, 7.56.

($\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$) Calculado: C, 59.85; H, 4.31; N, 3.32; S, 7.61.

^1H -RMN: 7.53 (m, 4H, $p\text{CF}_3\text{-Ar}$), 7.40-7.21 (m, 5H, Ph), 3.57-3.48 (m, 1H); 3.43-3.32 (m, 1H); 2.83 (dd, $J = 14.5, 13.1$ Hz, 1H); 2.54-2.43 (m, 1H); 2.41-2.30 (m, 1H); 2.10-2.01 (m, 1H); 1.73-1.45 (m, 3H).

^{13}C -RMN: 207.5 (CO), 138.7 (C), 135.7 (q, $J=33.3$ Hz, C), 130.3 (2CH), 130.2 (2CH), 129.5 (CH), 129.4 (2CH), 127.4 (C), 125.5 (q, $J= 3.8$ Hz, 2CH), 122.7 (q, $J = 271.6$ Hz, CF_3), 114.6 (CN), 76.7 (C), 42.6, 42.09, 40.5, 27.5, 23.7.

(S)-2-fenil-2-((S)-3-oxocicloheptil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetronitrilo (10c).



La relación diastereomérica y enantiomérica se determinan por HPLC [columna Chiralpak OD (hexano/*i*PrOH = 90:10); 1.0 mL/min].

- Relación diastereomérica (r.d.) = 65:35.
- *Diastereoisómero minoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 10.1$ min, $\tau_{\text{minor}} = 12.2$ min (**e.e.** = 2 %).
- *Diastereoisómero mayoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 16.7$ min, $\tau_{\text{minor}} = 14.5$ min (**e.e.** = 60 %).

Cantidad de catalizador VIII = 10 mol%. **t** = 240 horas.

Rdto. (diastereoisómero mayoritario) = 58 %, sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ -69 (*c* 0.5, CHCl₃).

P.f.: 124 - 126 °C.

IR (película): 2239, 1707, 1451, 1405, 1323, 1154 cm⁻¹.

EMAR (ESI): Encontrado: 453.1439.

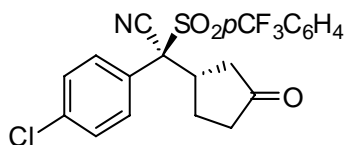
(C₂₂H₂₄F₃N₂O₃S) Calculado [M+NH₄⁺]: 453.1454.

EM (FAB): 436 (M+1, 25), 226 (95), 57 (100).

¹H-RMN: 7.52 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 3.64 (ddd, *J* = 15.4, 3.8, 2.4 Hz, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 15.4, 11.4 Hz, 1H), 2.72 (dt, *J* = 13.3, 4 Hz, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H).

¹³C-RMN: 210.0 (CO), 139.2 (C), 135.8 (q, *J* = 30 Hz, C), 130.4 (2CH), 130.3 (2CH), 130.1 (CH), 129.3 (2CH), 128.1 (C), 125.6 (q, *J* = 3.8 Hz, 2CH), 122.8 (q, *J* = 273 Hz, CF₃), 114.6 (CN), 76.7 (C), 46.4, 43.3, 40.3, 33.0, 28.6, 24.8.

(S)-2-(4-clorofenil)-2-((S)-3-oxociclopentil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (10d).



La relación diastereomérica se determina por ^1H -RMN y la enantiomérica por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 90:10); 1.0 mL/min].

- Relación diastereomérica (r.d.) = 72:28.
- *Diastereoisómero minoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 12.1$ min, $\tau_{\text{minor}} = 14.5$ min (**e.e.** = 6 %).
- *Diastereoisómero mayoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 18.5$ min, $\tau_{\text{minor}} = 15.8$ min (**e.e.** = 70 %).

Cantidad de catalizador VIII = 1 mol%. **t** = 20 horas.

Rdto. (diastereoisómero mayoritario) = 62 %, sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -134 (*c* 0.5, CHCl_3).

P.f.: 176 - 178 °C.

IR (película): 2242, 1720, 1608, 1513, 1323 cm^{-1} .

EMAR (ESI): Encontrado: 459.0728.

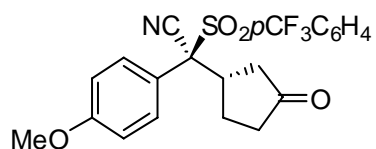
($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) Calculado [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]: 459.0751.

EM (FAB): 442 ($\text{M}+1$, 8), 369 (30), 232 (100).

^1H -RMN: 7.63 (m, 4H, $p\text{CF}_3\text{-Ar}$), 7.33 (m, 5H, Ph), 3.62 (m, 1H); 3.11 (dd, $J = 18.7$, 7.5 Hz, 1H); 2.75 (ddd, $J = 18.6$, 11.5, 1.2 Hz, 1H); 2.38 (dd, $J = 18.7$, 8.7 Hz, 1H); 2.17 (ddd, $J = 18.6$, 12.0, 8.5 Hz, 1H); 1.89-1.78 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

^{13}C -RMN: 213.9 (CO), 137.6 (C), 137.2 (C), 136.4 (q, $J = 33.3$ Hz, C), 130.8 (4CH), 129.2 (2CH), 127.4 (C), 125.9 (q, $J = 3.8$ Hz, 2CH), 122.8 (q, $J = 271$ Hz, CF_3), 114.2 (CN), 75.9 (C), 42.4, 39.4, 36.7, 26.7.

(S)-2-(4-metoxifenil)-2-((S)-3-oxociclopentil)-2-(4-(trifluorometil)fenilsulfonil)acetonitrilo (10e).



La relación diastereomérica y enantiomérica se determinan por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 90:10); 1.0 mL/min].

- Relación diastereomérica (r.d.) = 90:10.
- *Diastereoisómero minoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 15.1$ min, $\tau_{\text{minor}} = 16.0$ min (**e.e.** = 0).
- *Diastereoisómero mayoritario*: $\tau_{\text{mayor}} = 21.1$ min, $\tau_{\text{minor}} = 19.1$ min (**e.e.** = 76 %).

Cantidad de catalizador VIII = 10 mol%. **t** = 68 horas.

Rdto. (diastereoisómero mayoritario) = 81 %, sólido blanco.

$[\alpha]_D^{20}$ -134 (c 0.5, CHCl₃).

P.f.: 54-55 °C.

IR (película): 2240, 1749, 1608, 1513, 1323, 1262 cm⁻¹.

EMAR (ESI): Encontrado: 460.0785.

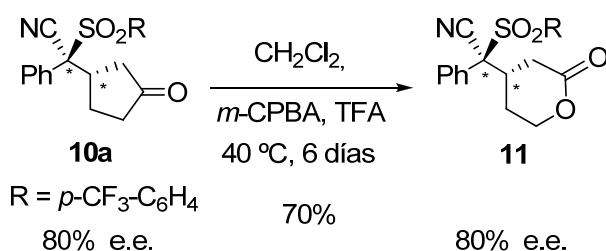
(C₂₁H₁₈F₃NO₄SN_a) Calculado [M+Na]: 460.0800.

EM (ESI): 460 (M+Na, 100), 362 (93), 340 (38).

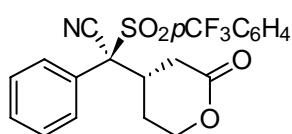
¹H-RMN: 7.59 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 18.7, 7.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 18.8, 10.8, 1.2 Hz 1H), 2.37 (dd, *J* = 18.7, 8.5 Hz, 1H), 2.19 (ddd, *J* = 18.9, 12.2, 8.5 Hz, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H).

¹³C-RMN: 214.5 (CO), 161.2 (C), 138.0 (C), 136.1 (q, *J* = 32.8 Hz, C), 130.7 (4CH), 129.5 (C), 125.7 (q, *J* = 3.8 Hz, 2CH), 122.8 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 120.2 (2CH), 114.6 (CN), 76.0 (C), 55.5, 42.4, 39.2, 36.8, 26.7.

4.8. Oxidación de Baeyer-Villiger



(S)-2-fenil-2-((S)-2-oxotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil-sulfonil)acetonitrilo (11).



Sobre un matraz a temperatura ambiente que contiene la cianosulfona **10a** (40 mg, 0,098 mmoles) se añade una disolución de *m*-CPBA en CH_2Cl_2 [obtenida por disolución de 169 mg de *m*-CPBA (60-75 % in water, 0.98 mmoles, 10 equiv.) en 7 mL de CH_2Cl_2 y posterior filtrado tras secar sobre Mg_2SO_4 anhidro]. A continuación se añaden 8 gotas de TFA sobre la mezcla y se deja agitar a 40 °C durante 6 días. Transcurrido el tiempo, la reacción se hidroliza a temperatura ambiente con una disolución saturada de Na_2SO_3 (6 mL). Las fases se separan y la orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 6 mL) y otra de NaCl (6 mL). Los extractos orgánicos se reúnen, se secan sobre sulfato magnésico anhidro, se filtran y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna usando mezclas Hexano/ AcOEt (desde 4:1 a 2:1), obteniéndose el compuesto **11a** como un sólido blanco. El exceso enantiomérico se determina por HPLC [columna Chiralpak AD (hexano/*i*PrOH = 80:20); 0.8 mL/min].

Rdto. (regioisómero mayoritario) = 79 %.

e.e. = 80 % ($\tau_{\text{mayor}} = 29,3$ min, $\tau_{\text{minor}} = 31,0$ min).

$[\alpha]_D^{20}$ -83 (*c* 0.5, CHCl_3).

P.f.: 181-183 °C (sólido blanco).

IR (película): 2240, 1743, 1451, 1405, 1323, 1157 cm^{-1} .

EMAR (ESI): Encontrado: 424.0827.

(C₂₀H₁₇F₃NO₄S) Calculado [M+1]: 424.0824.

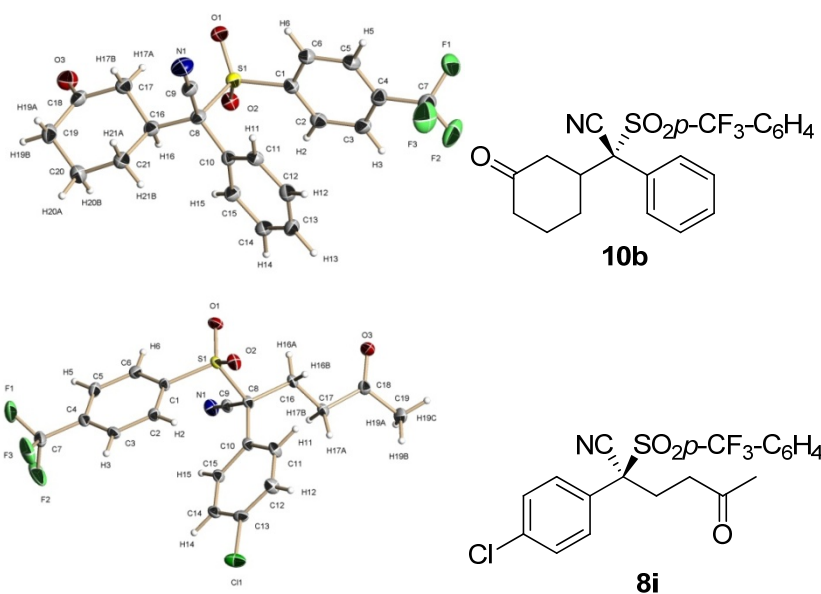
EM (FAB): 436 (M+1, 25), 226 (95), 57 (100).

¹H-RMN: 7.55 (s, 4H), 7.42-7.30 (m, 5H), 4.45-4.23 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H).

¹³C-RMN: 168.1 (CO), 138.2 (C), 136.2 (q, *J* = 33.3 Hz, C), 130.8 (2CH), 130.5 (2CH), 129.6 (2CH), 128.7 (CH), 128.0 (C), 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz, 2CH), 122.7 (q, *J* = 272 Hz, CF₃), 114.2 (CN), 75.8, 66.8, 36.1, 33.8, 25.8.

4.9. Determinación de la configuración absoluta de los compuestos **8i** y **10b**

Los compuestos **8i** y **10b** se obtuvieron como diastereoisómeros mayoritarios siguiendo el método general **4.7**. Tras purificación en columna cromatográfica, se cristalizaron en una mezcla Hex/iPrOH (1:1), obteniéndose el correspondiente enantiómero mayoritario ópticamente puro. Un cristal de éste se analizó por difracción de Rayos X, determinándose una configuración de (*S*) para **8i** y de (*S,S*) para **10b**.



El experimento se realizó en un difractómetro *Siemens P4RA* y se empleó el programa *SHELXTL/PC v5.0* para la resolución de sus estructuras.

4.10. Bibliografía

1. Albarella, J. P. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2009.
2. El catalizador **VIII** ha sido utilizado anteriormente en: Bell, M.; Frisch, K.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5407 y se preparó a partir de Cinchonina siguiendo el método general descrito para la síntesis del correspondiente derivado de Cinchonidina **VII** en: a) Lindholm, A.; Mäki-Arvela, P.; Toukoniitty, E.; Pakkanen, T. A.; Hirvi, J. T.; Salmi, T.; Murzin, D. Y.; Sjöholm, R.; Leino, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2605-2612. b) Busygin, I.; Toukoniitty, E.; Sillanpää, R.; Murzin, D.Y.; Leino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2811.
3. Katritzky, A. R.; He, H-Y.; Suzuki, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8210.
4. Katritzky, A. R.; Rodríguez-García, V.; Nair, S.K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1849.
5. Katritzky, A. R.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7818.
6. Hudson, D.; Cook, R. M. U.S. (1984), A 19841002. Application: US 82-366537 19820408.
7. a) Kuruma, K.; Ezoe, T. JP 2002278020 A 20020927. Application: JP 2001-78682 20010319. b) Kong, S. H.; Sakizadeh, K.; Labelle, G. E.; Spahl, E. J.; Skoug, P. G. A1 20001102 EP 2000-201398 20000418, US 99-301652 19990428.
8. Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Vakulenko, A. V.; Tao, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9191.

